



Exploration du métabolisme phospho-calcique chez l'enfant et l'adolescent présentant une infection VIH-1 chronique de transmission materno-foetale

Éva Bara

► To cite this version:

Éva Bara. Exploration du métabolisme phospho-calcique chez l'enfant et l'adolescent présentant une infection VIH-1 chronique de transmission materno-foetale. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00817526

HAL Id: dumas-00817526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00817526>

Submitted on 19 Jul 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
MEDECINE**

**EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE
CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT PRESENTANT UNE
INFECTION VIH-1 CHRONIQUE DE TRANSMISSION
MATERNO-FŒTALE**

**Présentée et soutenue publiquement le 16/04/2013 par,
Mlle BARA Eva née le 09/11/1984 à Abu Dhabi (E.A.U.)**

Membres du Jury :

Président du Jury : Mr le Professeur BERARD Etienne

Directeur de thèse : Mr le Docteur MONPOUX Fabrice

Assesseurs : Mr le Professeur BOUTTE Patrick

Mr le Professeur DELLAMONICA Pierre

**Université de Nice-Sophia Antipolis
Faculté de médecine de Nice**

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme HIZEBRY Valérie

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato-Gastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

M. SAUTRON Jean-Baptiste

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M. GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. DIOMANDE Mohenou Isidore Anatomie et Cytologie Pathologiques

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

Mme POURRAT Isabelle Médecine Générale

Mme. KLEEFIELD Sharon Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M. GARDON Gilles Médecine Générale

M. PAPA Michel Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François Médecine Interne

M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie

M. CHEVALLIER Daniel Urologie

Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation

M. MAGNE Jacques Biophysique

M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

REMERCIEMENTS

Mes professeurs et maîtres :

A Monsieur le Professeur Berard, merci d'avoir accepté de présider cette thèse, votre regard sur ce travail est important pour moi.

A Monsieur le Docteur Monpoux, merci pour votre disponibilité et de m'avoir conduit tout au long de la préparation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Boutte, merci pour votre présence tout le long de cet internat, merci pour votre application à faire grandir chacun des futurs pédiatres que nous sommes.

A Monsieur le Professeur Dellamonica, merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Votre présence est un honneur pour moi.

Ma famille :

A mes parents, merci de m'avoir transmis le goût du voyage et de la découverte. Papa, tu es le meilleur modèle de persévérance et de ténacité. Maman, une héroïne. C'est vos 30 ans aujourd'hui alors je vous souhaite un maximum de bonheur.

A Esther, tu es simplement la meilleure petite sœur sur terre, mais aussi une amie sans égale ! Je t'aime fort. Je suis très contente d'habiter bientôt un peu moins loin de chez toi. Tu mérite d'être connue pour ton cœur en or. J'ai rarement rencontré quelqu'un qui soit capable de donner de soi même comme tu sais le faire.

A Tatïe Huguette, tu es multi-facette c'est incroyable (chef cuisto, pâtissière, chanteuse, couturière, herboriste...). Merci pour ta maîtrise de l'orthographe qui à fait de toi une relectrice de choix !

A Tonton Yves, merci pour ta générosité inégalable, ton sourire, ton accueil, ton ingéniosité.

A Elena, ma seconde petite sœur adoptive, merci pour ton rire, ton optimisme et ton accueil lors de mes séjours surprises à Paris ! C'était une joie de te revoir !

A Tatïe Colette et tonton Yvon pour la relecture de qualité. A tonton JC pour avoir gardé mes meubles chez toi !

Mes co-internes :

A mes co-internes du 5eme : Camille, Candice, Sybille, Marine, c'était super de travailler avec vous, merci pour votre bonne humeur et de m'avoir fait rire. Alice et Alexandra F. Et mes collègues du 4eme. Diane, Stéphanie et Clémence mes collègues de DIU. Mais aussi, Joy, Maelys, Céline, Fabien, Marie, Pauline, Gwen, Anne Laure, Sandra, Arnaud, Alexandra F, Philippine.

Mes amis :

A Roxane pour ton travail de qualité et ton amitié. Tu m'as vraiment aidée !! Que serai cette thèse sans toi ??? C'était génial d'avoir pu bosser ensemble, j'ai bénéficié de tes connaissances, de ton travail rigoureux, j'ai tellement de chance ! On va bientôt se croiser au CHU de Montpellier !!!

A Marisa, tu m'as tellement aidée. Merci pour qui tu es, on peut vraiment compter sur toi. Merci pour ta disponibilité, ton amitié et ta maison toujours ouverte quand, au dernier moment je t'appelle et je dis : « j'ai envie de venir à Montpellier ». Je n'oublie pas non plus que je ne serai peut être jamais monté sur un manège à haute sensation si tu n'avais été là !! Merci pour la relecture aussi, ton aide pour l'organisation du pot de thèse.

Merci à Lydia pour cette séance CV-lettre de motivation. J'ai vraiment apprécié ce moment ! Merci aussi pour le livre que tu m'avais offert il y a longtemps « allez au delà de vos limites » (tu te souviens ?). Plein de bonheur à ta petite famille.

A mes girlyes, mes meilleures copines, vous êtes précieuses, je vous aime ! Agnès, tu es formidable pour ta spontanéité et ta joie. J'aime tellement discuter avec toi ! Profite un max des US puis reviens vite, tu nous manques ! Cécile, merci pour ton amitié sure et ta profondeur. Merci de m'avoir accueilli chez toi toutes ces fois ! Nathalie, je suis impressionnée par ta capacité à donner. Et par ton courage aussi +++ Tu gagnes à être connue. Aurore, tu es une grande aventurière, merci pour ta joie !!

A Reimei, tu m'as impressionné par ton courage et ta sincérité. Merci pour les moments partagés.

A Yohana pour ton écoute, ton accueil, et ton partage, tu sais prendre soin.

A Naomi, un vis-à-vis idéal, tu m'as vu changer grandir. Tu es une amie et aussi un exemple.
C'est quand que je viens vous voir ?

A Marine, meilleure co-externe à jamais !! Tu es ne grande battante avec un cœur en or.
Simplement géniale.

A Camille, tu es trop loin, il faut que je vienne te voir !

A Jeanne, tu es incroyable, tout devient possible avec toi ! Gaby, pour ce voyage en Ecuator.
Merci aussi à Renan, Fabien, Pauline et Laure, Amira et autres co-externes Montpelliérains.

A Jehanne pour les soirées rollers et chocolats chaud Pinoccio ☺

A Dave pour m'avoir présenté des gens géniaux ici (Jehanne, Camille et Youen), à Steph pour sa confiance. A Flo, j'espère qu'on aura l'occasion de peindre ensemble à nouveau ! Et merci à Aurore A., Marjorie et Alexandre. J'aime la côte d'azur à cause de vous tous.

A Clé, pour m'avoir donné la valeur de « l'autre ». Vous êtes une deuxième famille pour moi !

A Sandrine, pour tes capacités d'écoute impressionnantes et ton amitié.

A Philippe, certaines de tes phrases m'ont marquées à vie, j'ai tellement appris : « Le paradis c'est les autres » !! Ta confiance m'a fait grandir !

A Rodrigue, pour ton soutien et tes précieux conseils.

A Olivier pour ses encouragements, Jonathan pour beaucoup, Audrey, Jan, Sara, pour les barbeucs sur la plage et ailleurs.

A Ria, Ben, Jean, Elise, Nadège, Betty, JN, Mickael, pour ces GDJ inoubliables.

A Jean Hugues et l'IFIM-team (Jérôme, Tim, Solange, Didier, Ivan et Natacha), c'était exceptionnel ces deux mois passés avec vous !

Mamadou et Réjane, Paula et Edson, votre vie m'inspire.

Aux médecins du service d'hématologie pédiatrique : Merci à Marion, Christine, Maryline, Françoise, Anne, j'ai énormément appris ces 6 mois, tant sur le plan humain que théorique !!!
Merci beaucoup !

Aux puéricultrices et AP du service d'hématologie pédiatrique : Et à Christine aussi ! Super Equipe !! Merci de votre accueil ! J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous.

Aux infirmières des urgences du GCS-CHU Lenvai :
Marie Pierre, Lucile, Marie, Pauline, Dabia, Myriam,...

EXPLORATION DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT PRESENTANT UNE INFECTION VIH-1 CHRONIQUE DE TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE

Etude pilote mono-centrique prospective avec bénéfice individuel direct.

BARA Eva¹, MONPOUX Fabrice¹, SCHAUB Roxane⁵, FERRARI Patricia², DEVILLE Anne¹, THOURET Marie-Christine³, WAGNER Kathy⁴, BERARD Etienne³

- 1 : Unité d'Héмато-Onco-Immunologie Infantile, Hôpital de l'Archet II, CHU Nice
- 2 : Service de Biochimie, Département hormonologie. Hôpital Saint Roch, CHU Nice
- 3 : Unité de néphrologie pédiatrique. GCS de Pédiatrie CHU-Lenval, Nice
- 4 : Unité d'endocrinologie pédiatrique. GCS de Pédiatrie CHU-Lenval, Nice
- 5 : Département d'Information Médicale, Unité Recherche Clinique. CHU Montpellier

Université de Nice Sophia-Antipolis

TABLES DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	p16
II.1.	Infection par le VIH.....	p 17
II.1.1.	Epidémiologie.....	p 17
II.1.2.	Modes de contamination de l'enfant et de l'adolescent par le VIH.....	p 17
II.1.3.	Physiopathologie de l'infection par le VIH.....	p 18
II.1.4.	Prévention de la transmission materno-fœtale.....	p 19
II.1.5.	Diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez le nouveau-né.....	p 19
II.1.6.	Histoire naturelle de la maladie.....	p 22
II.1.7.	Profil évolutif de l'infection VIH chez l'enfant.....	p 22
II.1.8.	Généralités concernant le traitement antirétroviral.....	p 23
II.1.9.	Différents traitements antirétroviraux.....	p 24
II.1.10.	Indications du traitement antirétroviral chez l'enfant.....	p 25
II.1.11	Difficultés rencontrées en pédiatrie.....	p 26
II.2.	Métabolisme phosphocalcique.....	p 27
II.2.1.	Métabolisme de la vitamine D.....	p 27
II.2.2.	Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique.....	p 28
II.2.3.	Homéostasie du calcium.....	p 30
II.2.4.	Croissance et maintien de la minéralisation osseuse.....	p 33
II.2.5.	Pic de masse osseuse.....	p 34
II.2.6.	Conséquences du déficit en vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique.....	p 34
II.2.7.	Rachitisme carenciel.....	p 34
II.2.8.	Ostéoporose.....	p 35
II.2.9.	Actions extra-osseuses de la vitamine D.....	p 36
II.2.9.	Taux normaux, insuffisance et carence en vitamine D.....	p 36
II.2.10.	Recommandations Françaises de supplémentation en vitamine D.....	p 36
II.3.	Justification de l'étude.....	p 37
II.	MATERIEL ET METHODES.....	p 41
III.1.	Schéma de l'étude.....	p 42
III.2.	Objectifs Principaux et secondaires.....	p 42
III.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	p 42
III.3.1.	Critères d'inclusion.....	p 43
III.3.2.	Critères d'exclusion.....	p 43
III.4.	Paramètres retenus et mesurés pour l'étude.....	p 43
III.4.1.	Détail des paramètres retenus et mesurés pour l'étude.....	p 43
III.4.2.	Modalité de recueil des paramètres démographiques, auxologiques.....	p 44
III.4.3.	Modalité d'analyse des prélèvements biologiques.....	p 45
III.4.4.	Evaluation des apports calciques quotidiens.....	p 46
III.4.5.	Remarques.....	p 46
III.5.	Analyses statistiques.....	p 46
III.5.1.	Description de l'échantillon.....	p 46
III.5.2.	Analyses univariées.....	p 47
III.5.3.	Analyses multivariées.....	p 47
III.6.	Collaborateurs.....	p 49

III.	RESULTATS.....	p 50
IV.1.	Description de la population à l'inclusion.....	p 51
IV.1.1.	Age, statut pubertaire et paramètres auxologiques.....	p 51
IV.1.2.	Stade clinique de l'infection VIH.....	p 52
IV.1.3.	Paramètres immuno-virologiques.....	p 52
IV.1.4.	Traitement antirétroviral.....	p 52
IV.1.5.	Paramètres du métabolisme phosphocalcique.....	p 53
IV.1.6.	Apports alimentaires en calcium.....	p 54
IV.1.7.	Antécédent de fracture osseuse.....	p 54
IV.1.8.	Port de vêtements couvrants.....	p 54
IV.2.	Description des prélèvements réalisés en cours de suivi.....	p 55
IV.3.	Taux sérique de 25-OH-D, saison, sexe et origine ethnique.....	p 56
IV.4.	Taux sérique de 25-OH-D et stade SIDA de l'infection VIH.....	p 57
IV.5.	Taux sérique de 25-OH-D et paramètres immuno-virologiques.....	p 58
IV.6.	Taux sériques de 25-OH-D, paramètres du métabolisme phosphocalcique et traitement par INTI.....	p 59
IV.8.1.	Taux sériques de 25-OH-D et traitement par INTI.....	p 59
IV.8.2.	Calcémie corrigée, PTH, PAL et traitement par INTI.....	p 60
IV.7.	Taux sériques de 25-OH-D, paramètres du métabolisme phosphocalcique et traitement par Efavirenz (INNTI).....	p 61
IV.8.1.	Taux sériques de 25-OH-D et traitement par Efavirenz (INNTI).....	p 61
IV.8.2.	Calcémie corrigée, PTH, PAL et traitement par Efavirenz (INNTI).....	p 61
IV.8.	Taux sériques de 25-OH-D, paramètres du métabolisme phosphocalcique et traitement par IP.....	p 62
IV.8.1.	Taux sériques de 25-OH-D et traitement par IP.....	p 62
IV.8.2.	Taux sériques de 1,25(OH) ₂ D et traitement par IP.....	p 62
IV.8.3.	Calcémie corrigée, PTH, PAL et traitement par IP.....	p 63
IV.	DISCUSSION.....	p 65
V.	CONCLUSION.....	p 71
VI.	RESUME.....	p 73
VII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	p 74
VII.1.	Infection par le VIH.....	p 75
VII.2.	Métabolisme phosphocalcique.....	p 76
VII.3.	Justification de l'étude.....	p 77
VII.4.	Discussion.....	p 78
VIII.	ABREVIATIONS.....	p 80

IX.	ANNEXES.....	p 83
	IX.1. Classification CDC pédiatrique.....	p 84
	IX.2. Classification de Fraser.....	p 85
	IX.3. Fiche d'éligibilité-inclusion.....	p 86
	IX.4. Score de Lansky.....	p 87
	IX.5. Score de Tanner.....	p 88
	IX.6. Evaluation des apports calciques Quotidiens.....	p 90
	IX.7. Apports calciques recommandés en fonction de l'âge.....	p 91
	IX.8. Bilan biologique-CISIH pédiatrique.....	p 92
	IX.9. Formules pédiatriques.....	p 93
	IX.10. Principaux articles de bibliographie.....	p 94
X.	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	p 98

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Image 1	Structure du Virus de l'Immunodéficience Humaine
Image 1	Entrée du Virus de l'Immunodéficience Humaine dans la cellule CD4+
Image 2	Mécanisme d'action de la vitamine D
Tableau 1	Paramètres auxologiques en Déviation Standard à l'inclusion chez 23 enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 chronique de transmission materno-fœtale
Tableau 2	Traitement antirétroviral à l'inclusion
Tableau 3	Paramètres sanguins et urinaires du métabolisme phosphocalcique chez 23 enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 chronique de transmission materno-fœtale
Tableau 4	Calcul des moyennes ou médianes des paramètres du métabolisme phosphocalcique à partir des moyennes des prélèvements réalisés pour chaque patient sur une période de 2 ans
Tableau 5	Paramètres liés au dosage de la 25-OH-D en analyses univariées
Tableau 6	Médiane des taux de 25-OH-D dans les groupes 3TC vs FTC
Tableau 7	Paramètres du métabolisme phosphocalcique dans les groupes d'enfants et adolescents traités ou non par INTI
Tableau 8	Paramètres du métabolisme phosphocalcique dans les groupes d'enfants et adolescents traités ou non par Efavirenz (INNTI)
Tableau 9	Paramètres du métabolisme phosphocalcique dans les groupes d'enfants et adolescents traités ou non par IP
Graphique 1	Pourcentage d'enfants ou adolescents au stade SIDA et non SIDA présentant une carence, insuffisance ou un taux normal de 25-OH-D
Graphique 2	Médiane du taux de 25-OH-D, dans les groupes avec et sans Efavirenz
Graphique 3	Diminution significative du taux de 1,25(OH) ₂ D dans le groupe d'enfants et adolescents traités par IP

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

I.1. L'infection par le VIH

I.1.1. Epidémiologie

Le premier cas d'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) en France était rapporté en 1981 [1]. En 2008, selon les données de l'OMS, on comptait 33,4 millions de personnes séropositives pour le VIH dans le monde dont 2,1 millions d'enfants de moins de 15 ans. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) évalue à 1500 le nombre d'enfants infectés quotidiennement par le VIH dans le monde. Chez l'enfant, plus de 90% des contaminations sont secondaires à une transmission materno-fœtale du virus [2].

La notification des nouveaux cas d'infection par le VIH en France est obligatoire depuis 1996. Ainsi, selon les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), chaque année en France, on compte près de 7 000 nouvelles contaminations par le VIH. En pédiatrie, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH chaque année et une centaine d'adolescents est contaminée par voie sexuelle [2].

I.1.2. Les modes de contamination par le VIH chez l'enfant et l'adolescent

1. Transmission verticale :

- **Transmission materno-fœtale :** Dans la grande majorité des cas pendant le per-partum : C'est le mode de transmission majoritaire de la maladie chez l'enfant en l'absence de prophylaxie. Il s'agit de la contamination du nouveau-né lors du passage de la filière génitale, ou contamination par voie trans-placentaire par micro-transfusions de sang maternel lors de l'accouchement [3-5]. Plus rarement la

transmission du virus se fait pendant la grossesse, par passage de particules virales à travers le trophoblaste.

- Transmission pendant l'allaitement : Le risque de transmission est doublé en cas d'allaitement au sein [6]. L'allaitement artificiel permet d'éviter tout risque de contamination. Il peut être discuté en Afrique où l'allaitement artificiel est associé à une augmentation de la mortalité infantile liée à la contamination de l'eau de reconstitution utilisée. Lorsqu'il est décidé de poursuivre l'allaitement maternel, deux approches sont actuellement validées : la poursuite du traitement antirétroviral chez la mère pendant l'allaitement ou la poursuite de la prophylaxie antirétrovirale chez l'enfant. L'allaitement mixte est associé avec un taux plus important de transmission.
2. Contamination par voie sexuelle : c'est le mode de contamination le plus fréquent chez l'adolescent. Le virus franchit la barrière épithéliale puis infecte les cellules cibles présentes dans la muqueuse génitale.
 3. Contamination par usage de drogue par voie intraveineuse : elle est liée à l'usage de matériel non stérilisé.
 4. Contamination accidentelle : elle est secondaire à la transfusion de produits sanguins contaminés ou à usage de matériel d'injection mal stérilisé (rare). Entre 2003 et 2005, l'INVS évaluait à 1/2600000 ce risque de contamination par perfusion de produits sanguins labiles en France.

De 2000 à 2005, parmi 59 enfants infectés par le VIH-1 suivis à l'hôpital Necker, 66% étaient des enfants de migrants, 24% des infections étaient liées à un échec de la prophylaxie de la transmission materno-fœtale, 5% issus d'une séroconversion maternelle pendant la grossesse [7].

I.1.3 Physiopathologie de l'infection par le VIH

Le virus du VIH appartient à la famille des rétrovirus. Le génome de ces rétrovirus, constitué de deux copies d'Acide Ribonucléique (ARN) simple brin, est transcrit en Acide Désoxyribonucléique

(ADN) double brin par une enzyme présente dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse.

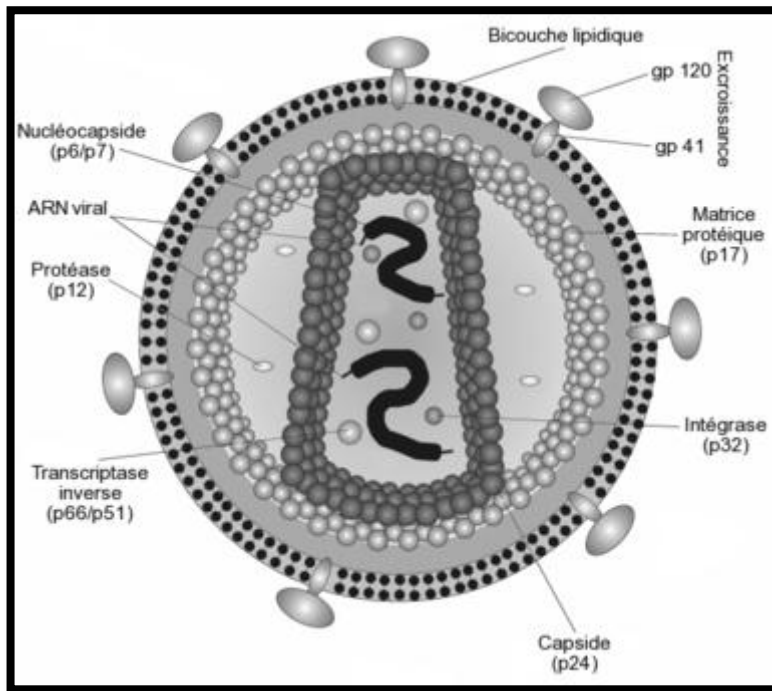


Image 1 : Structure du virus du VIH

Deux types de virus de l'immunodéficience humaine ont été identifiés à ce jour : le VIH-1 répandu sur l'ensemble des continents et le VIH-2 en Afrique de l'ouest. Tous les enfants de notre étude sont porteurs du VIH-1.

Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes TCD4+ helpers (ou auxiliaires) en particulier les lymphocytes TCD4 (CD4-CD45 RO) mémoires, les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans) et cellules microgliales du système nerveux. Ces cellules sont responsables de l'entrée et de la dissémination du virus dans l'organisme.

Le cycle de réplication du VIH comprend cinq étapes. Chacune d'elle constitue une cible de traitement antirétroviral.

1. Adsorption et pénétration du virus dans la cellule : Les molécules de la surface virale (gp120) reconnaissent un récepteur de haute affinité pour le VIH présent à la surface des cellules : le récepteur CD4. La liaison entre une molécule gp120 et un récepteur CD4 est suivie d'un

changement de conformation de la protéine gp120 qui peut dès lors être reconnue par d'autres molécules de la surface cellulaire (corécepteurs CXCR4, CCR5).

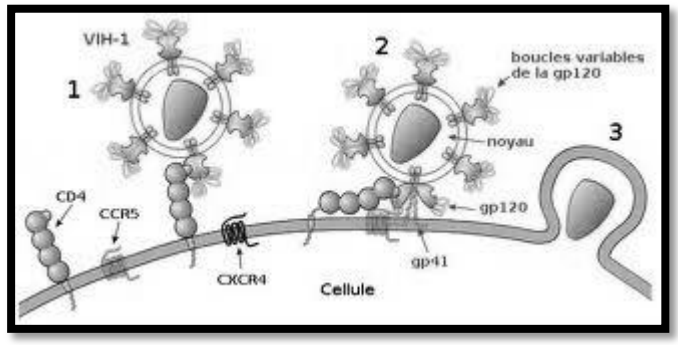


Image 2 : Entrée du virus du VIH dans la cellule CD4+

2. Synthèse de l'ADN bicaténaire et intégration au génome de la cellule hôte : La transcriptase inverse permet la synthèse de l'ADN bicaténaire à partir de l'ARN viral. Cette enzyme réalise parfois des erreurs de copie à l'origine de la variabilité génétique du VIH. L'ADN synthétisé appelé « ADN proviral » est importé dans le noyau cellulaire et intégré au génome à l'aide d'une enzyme appelée intégrase.
3. Transcription de l'ADN proviral en ARN génomique : L'ADN proviral est transcrit en ARN génomique par la polymérase II de l'hôte. La protéine de régulation « tat » contrôle le taux de synthèse de l'ARN génomique. Une fois synthétisé, l'ARN messager viral migre du noyau vers le cytoplasme et est épissé en différents ARN messagers codant pour des protéines constitutives du virus et des protéines de régulation.
4. Synthèse de protéines virales à partir des ARN messagers viraux : synthèse des protéines régulatrices, de la transcriptase inverse, de l'intégrase et des glycoprotéines de la capsid.
5. Formation des nouveaux virus : Les protéines régulatrices, l'ARN génomique lié à la transcriptase inverse et l'intégrase sont encapsidées dans les virus néosynthétisés. Les nouvelles particules virales peuvent alors bourgeonner à la surface de la cellule et être libérées dans le milieu extracellulaire, prêtes à infecter une nouvelle cellule cible [8].

1.1.4. Prévention de la transmission materno-fœtale

L'obtention d'une charge virale indétectable pendant la grossesse et à fortiori avant l'accouchement est indispensable pour prévenir la transmission materno-fœtale du virus. Ainsi, si la femme enceinte ne nécessite pas de traitement antirétroviral pour elle-même, un traitement à visée prophylactique est débuté en début de deuxième trimestre. Une charge virale indétectable à 36 semaines d'aménorrhées est essentielle pour permettre un accouchement par voie basse. [3,9]

Pendant l'accouchement, la mère reçoit une perfusion intraveineuse de Zidovudine (dose de charge de 2 mg/kg sur une heure puis une dose d'entretien à la dose de 1 mg/kg/heure) jusqu'au clampage du cordon. La réalisation du pH ou la pose d'électrodes au scalp sont contre-indiqués. Après la naissance, le nouveau-né reçoit un traitement prophylactique par Zidovudine pendant 4 mois. Ce traitement est intensifié si la mère n'a pas reçu le traitement prophylactique pendant la grossesse ou si sa charge virale n'était pas indétectable au moment de l'accouchement.

En France l'allaitement maternel est strictement contre-indiqué [4,9].

1.1.5. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH chez l'enfant

Chez les enfants de plus de deux ans, la réalisation d'une sérologie VIH (deux déterminations) suffit.

Pour les nouveau-nés potentiellement infectés par le VIH par transmission materno-fœtale, on recherche l'ADN ou l'ARN viral par *Polymerase Chain Reaction* à un, trois et six mois. Le diagnostic de non infection est posé après l'obtention de deux résultats de PCR négatifs, dont l'un au minimum un mois après l'arrêt du traitement antirétroviral prophylactique. Un contrôle sérologique est effectué entre 18 et 24 mois [9].

I.1.6. Histoire naturelle de la maladie

L'évolution naturelle de l'infection par le VIH peut être divisée en 3 stades : La primo-infection, la phase asymptomatique et le stade SIDA.

1. La phase de primo-infection : c'est la phase initiale qui correspond à une réplication très importante du virus, principalement dans les organes lymphoïdes. Sur le plan clinique, un syndrome pseudo-grippal apparaît dans les 10 à 15 jours après la contamination. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la dysphagie, les céphalées, les myalgies, l'asthénie et l'amaigrissement. Il peut s'y associer une polyadénopathie, une angine ou une éruption cutanée de type maculopapuleuse.
2. La phase chronique asymptomatique : c'est la deuxième phase, celle-ci qui correspond au contrôle partiel de l'infection par le système immunitaire de l'hôte.
3. Le stade de Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) : après un délai moyen de 7 à 11 ans, la réplication virale n'est plus contrôlée, un déficit immunitaire s'installe et apparaissent différentes infections opportunistes (infection à *cytomégalo*virus, pneumocystose pulmonaire, cryptococcoses) mais aussi des maladies tumorales (maladie de Kaposi, lymphomes, néoplasies cutanéomuqueuses) [10].

I.1.7. Profil évolutif de l'infection par le VIH chez l'enfant

L'histoire naturelle de l'infection par le VIH chez l'enfant se différencie de celle chez l'adulte par l'existence d'une évolution bimodale.

1. Forme évolutive sévère : en l'absence de traitement, 15 % des enfants infectés développent une forme évolutive sévère souvent associée à une encéphalopathie à VIH. Il se constitue alors en quelques mois un déficit immunitaire sévère. Une hépatosplénomégalie et des adénopathies sont notées dès 1 à 3 mois de vie, et les infections sévères de type opportunistes sont précoces voire inaugurales. En l'absence de traitement, le décès survient généralement avant l'âge de 4 ou 5 ans.

2. Forme classique : chez 85% des enfants, le déficit immunitaire n'apparaît qu'après plusieurs années d'évolution et le schéma évolutif se rapproche de celui de l'adulte. Des infections ORL ou bronchiques sont alors premièrement observées, puis lorsque le taux de CD4 est effondré apparaissent des infections opportunistes [6,11].

Il existe des facteurs prédictifs d'évolution vers une forme évolutive sévère : le stade avancé de la maladie maternelle, une charge plasmatique élevée et la co-infection à *cytomégalo*virus [9].

Avant l'ère des antirétroviraux, les proportions d'enfants gardant des CD4 > 15 % étaient de 30 % à 7 ans et de 15 % seulement à 15 ans [6].

La classification du *Center for Disease Control* (CDC) ou classification CDC pédiatrique de l'OMS (cf ANNEXE-classification CDC pédiatrique) permet de classer les enfants en fonction de l'avancement de la maladie. Il existe également des éléments immuno-virologiques prédictifs de progression tels qu'une charge virale élevée ou un taux de lymphocyte CD4 bas. Le stade C de cette classification correspond au stade SIDA.

I.1.8. Généralités concernant le traitement antirétroviral

Le VIH est une infection chronique qui à défaut d'être éradiquée peut être contrôlée. La mise en place d'un traitement antirétroviral est justifiée, d'une part pour traiter le désordre immunologique créé par le virus du VIH par son effet cytopathique sur les lymphocytes CD4 et d'autre part pour traiter l'activation immunitaire permanente dont est responsable le virus, et qui entraîne des altérations variées du métabolisme.

Le traitement de première ligne est en général composé de deux analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et d'un inhibiteur de protéase (IP) « *boosté* » ou d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

L'objectif principal du traitement est de rendre la charge virale indétectable [12,13].

I.1.9. Différents types d'antirétroviraux

Il existe une vingtaine d'antirétroviraux, appartenant à cinq classes thérapeutiques différentes.

1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Ceux sont les premiers antirétroviraux mis sur le marché. Ils inhibent la transcriptase inverse, enzyme qui permet la synthèse de l'ADN viral qui s'intégrera dans le génome de la cellule.

2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Les INNTI sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs de la transcriptase inverse. Ils sont structurellement et chimiquement différents des INTI. Les INNTI sont le substrat de nombreuses enzymes hépatiques, dont les CYP 450 et glucuronyl-transférase. Leur demi-vie est longue permettant une administration en une seule prise par jour.

3. Les inhibiteurs de protéase (IP)

Ils inhibent la protéase, enzyme nécessaire au clivage des précurseurs polypeptidiques composant les particules virales. Les inhibiteurs de protéase entraînent la production de virions immatures qui restent non infectieux. Commercialisés depuis 1996, ils ont transformé le pronostic de l'infection par le VIH. Actuellement tous les IP sont associés à de faibles doses de ritonavir (inférieures aux doses antivirales). Cette association permet une potentialisation pharmacologique appelée « *boost* » par inhibition du cytochrome P450. Ainsi, les concentrations en IP suffisantes sont facilement obtenues au site de l'infection, avec moins d'effets secondaires et des prises médicamenteuses plus espacées.

4. Les inhibiteurs de fusion

Ils inhibent la fusion entre le virus et la membrane cellulaire. Il existe deux types d'inhibiteurs de fusion :

- les antagonistes de CCR5 : ils empêchent la liaison entre le virus et les corécepteurs présents sur la membrane cellulaire.
- les inhibiteurs de la fusion VIH/membrane cellulaire hôte (peptide T20) : ils empêchent la fusion entre le virus et la membrane cellulaire par inhibition compétitive en se liant à la protéine gp 41.

5. Les inhibiteurs d'intégrase

Il s'agit d'une nouvelle classe d'antirétroviraux dont le développement est amorcé depuis 2007. Ils inhibent l'intégrase, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN viral au sein de l'ADN chromosomique des cellules hôtes. Ce sont des molécules puissantes et rapidement actives sur la charge virale [12,13].

I.1.10. Indications du traitement antirétroviral chez l'enfant

Selon le rapport d'expert 2010, le traitement antirétroviral est indiqué :

1. Chez les enfants de moins de 2 ans systématiquement
2. Chez les enfants relevant du stade B et C de la classification CDC (cf ANNEXE- Classification CDC pédiatrique)
3. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et présentant un taux de CD4 inférieur 20% ou âgés de plus de 5 ans et présentant un taux de CD4 inférieur à 15%.

Le traitement de première intention comprend deux INTI et un IP [11].

I.1.11. Les difficultés rencontrées en pédiatrie

La mise en place du traitement antirétroviral en pédiatrie fait face à différents problèmes spécifiques. Les formes galéniques sont trop souvent peu adaptées, les études pharmacocinétiques concernant les antirétroviraux chez l'enfant peu nombreuses. Les traitements présentent des effets secondaires. L'observance du traitement antirétroviral est le principal facteur de succès. Elle est associée au succès virologique, mais également immuno-clinique du traitement antirétroviral. Le niveau d'observance nécessaire à une bonne réponse immunologique est élevé, de l'ordre de 80 à 100% et le traitement antirétroviral est prescrit le plus souvent à vie (bien qu'il existe quelques cas d'indication d'arrêt programmé du traitement antirétroviral). Cependant celle-ci est parfois difficile à obtenir notamment à l'adolescence. La mise en place d'un réseau d'aide autour des patients, la prise en charge psychologique et sociale est indispensable face aux enjeux de cette maladie chronique.

I.2. Vitamine D et métabolisme phosphocalcique

I.2.1. Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Celle-ci est apportée en faible quantité par l'alimentation (huiles de poisson, œufs, beurre) et absorbée au niveau de l'iléon. La vitamine D est aussi une pré-pro-hormone. Elle est synthétisée au niveau des cellules des couches profondes de l'épiderme à partir d'un dérivé du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol sous l'action du rayonnement Ultra-violet B. Cette origine endogène est la source majoritaire de vitamine D de l'organisme. En France et pour les pays de latitude similaire, les Ultra-violets B sont présents 5 à 6 mois dans l'année de début avril à fin septembre.

Une fois produite, la vitamine D est libérée dans la circulation sanguine et transportée par la *Vitamin D Binding Protein* (DBP). La quantité de DBP peut être diminuée en cas de perte protidique importante comme en cas de syndrome néphrotique par exemple. La vitamine D est ensuite stockée dans le tissu adipeux.

La vitamine D est une pré-pro-hormone. Elle nécessite deux hydroxylations pour être activée. La première hydroxylation est réalisée en position 25 au niveau du foie par la 25-hydroxylase pour donner la 25-OH-D. La deuxième hydroxylation en 1,25-(OH)₂ vitamine D (1,25(OH)₂D) a lieu dans les cellules du tubule rénal proximal et fait intervenir la 1 α -hydroxylase. Au niveau du rein, la 25-OH-D liée à la DBP est filtrée par le glomérule. Elle est ensuite endocytée dans les cellules du premier segment du tubule proximal rénal par l'intermédiaire de protéines (mégaline, cubuline). La 1 α -hydroxylation est réalisée par un complexe enzymatique appelé 1 α -hydroxylase au niveau des mitochondries des cellules du tubule rénal suite à cette endocytose. L'activité de la 1 α -hydroxylase est stimulée par la parathormone (PTH), l'hypophosphatémie ou de faibles apports en calcium. Elle est inhibée par l'hyperphosphatémie et le *Fibroblast Growth Factor 23*, une hormone produite par l'os (Image 3).

Les 1 α et 25-hydroxylations nécessitent l'action d'un complexe enzymatique comprenant un cytochrome P450. De nombreux médicaments interagissent avec les cytochromes, ils peuvent catalyser ou inhiber ceux-ci. C'est le cas de certains antiépileptiques et antirétroviraux [14,15,16].

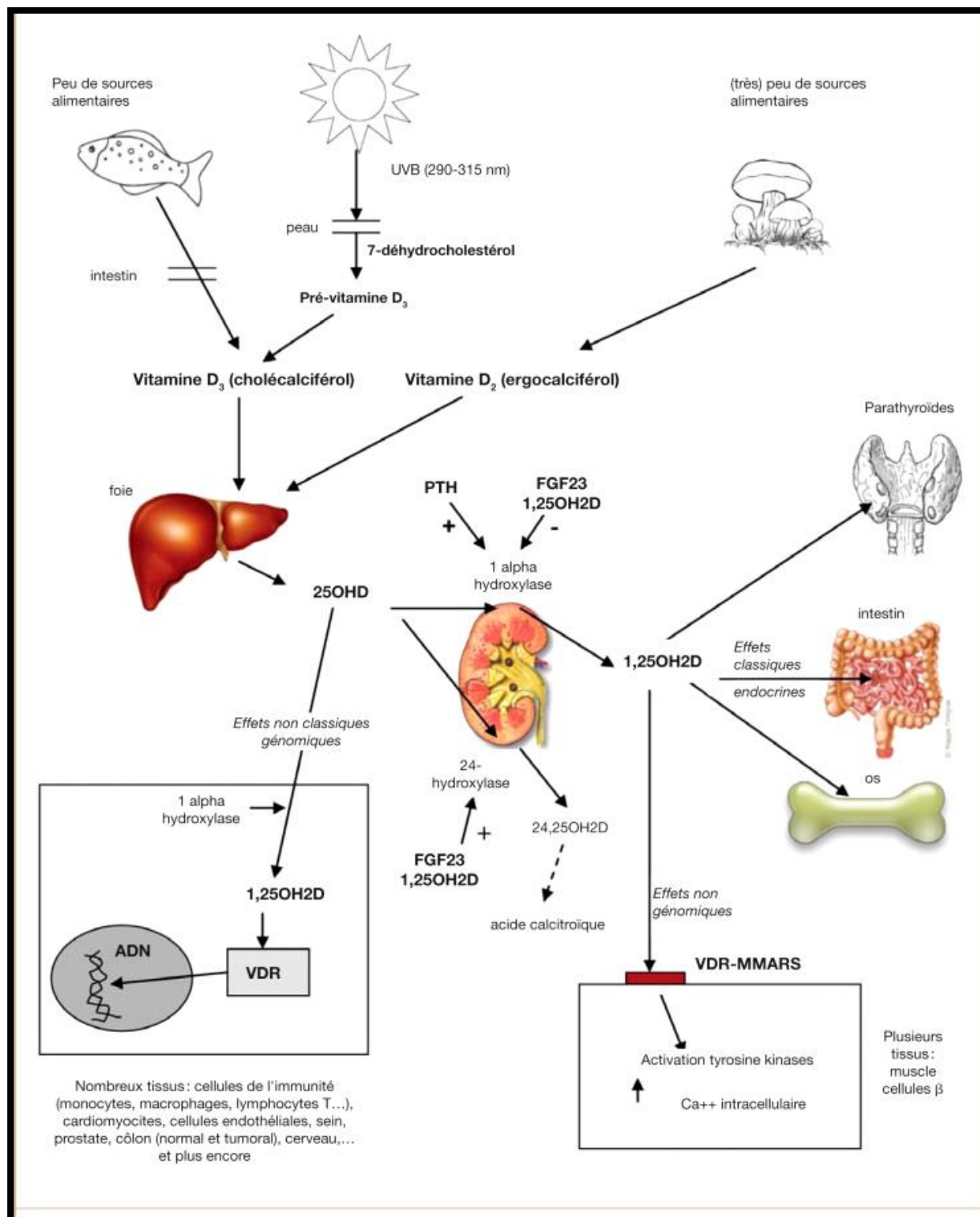


Image 3 : Mécanisme d'action de la vitamine D. [17]

1.2.2. Rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique

Sous sa forme active, la vitamine D pénètre dans les cellules et se lie à un récepteur cytosolique : le *Vitamin D Receptor* (VDR). Ce récepteur est présent dans de nombreux tissus. Par l'intermédiaire de ce récepteur, la vitamine D a des actions diverses.

Le tube digestif est le site d'action principal de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Une fois liée à son récepteur cytosolique, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se dirige vers le noyau de la cellule entérocytaire et s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Elle se lie à l'ADN au niveau de sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » et module l'expression de plusieurs protéines. Ceci permet la formation d'un canal calcium au niveau de la bordure en brosse luminale des entérocytes. Elle favorise ainsi l'absorption digestive du calcium et du phosphore. Ce processus actif est modulé en fonction des besoins. Chez l'adulte, l'absorption du calcium est de l'ordre de 30% du calcium ingéré. L'enfant possède une meilleure aptitude à absorber le calcium que l'adulte. Cette aptitude est parallèle à la vitesse de croissance et l'absorption du calcium peut augmenter jusqu'à 50 % du calcium ingéré en période de croissance. Cette capacité à absorber le calcium est particulièrement élevée chez le nourrisson et en début de période pubertaire, puis diminue pour rejoindre celle de l'adulte après la ménarche chez la fille [17].

Au niveau du rein, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente la réabsorption du calcium ionisé et du phosphore au niveau du tubule distal.

Dans les ostéoblastes, elle permet la synthèse d'un corécepteur essentiel à la formation osseuse, le LRP5 et stimule la production d'une cytokine stimulant la résorption osseuse appelée RANKL. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimule la production des ostéoblastes par l'intermédiaire de l'hyperphosphatémie (Image 3).

Ainsi, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ favorise la minéralisation du squelette en augmentant la capacité de l'intestin à absorber le calcium et le phosphate tout en maintenant l'homéostasie phosphocalcique [15,16].

1.2.3. Homéostasie du Calcium

Le calcium est l'électrolyte le plus abondant de l'organisme. L'organisme adulte contient environ 1 kg de Calcium, dont 99 % est contenu dans le cristal d'hydroxyapatite du squelette. Celui-ci contient également 550 grammes de phosphore.

Le calcium est indispensable au développement du squelette, il joue un rôle important à l'état ionisé dans la perméabilité cellulaire et l'excitabilité neuro-musculaire, l'activation de certains systèmes enzymatiques, notamment la coagulation et le message hormonal. De façon plus générale, il participe à la différenciation et l'activation de nombreux types cellulaires.

Le calcium plasmatique est réparti sous deux formes :

- Ultrafiltrable (60 %) : il comprend le calcium ionisé qui correspond à la fraction biologiquement active et le calcium non ionisé, complexé à des anions.
- Non ultrafiltrable (40%) : c'est le calcium lié aux protéines et surtout à l'albumine.

Les apports en calcium sont d'origine alimentaire (produits laitiers, eaux riches en calcium). L'absorption digestive se fait principalement au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum. Elle est passive sous forme de calcium ionisé par passage paracellulaire, mais aussi et essentiellement active sous la dépendance de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Grâce à la modulation exercée par la vitamine D, la quantité de calcium absorbée est adaptée aux besoins de l'organisme en calcium et phosphate. Cette absorption est facilitée lorsque le rapport entre calcium et phosphore est optimal, c'est à dire compris entre 1 et 2.

Il existe trois modalités de perte du calcium :

- Rénale : la fraction ionisée du calcium diffuse librement dans le glomérule rénal, elle est ensuite réabsorbée à 98%, de façon passive au niveau du tubule proximal et de l'anse de Henlé, et active au niveau du tubule distal. La réabsorption active se fait par passage trans-cellulaire et permet une régulation fine de l'excrétion urinaire du Calcium. La calciurie double

pendant l'enfance, d'environ 40 mg/jour avant trois ans à 80 mg/jour juste avant la puberté. Elle augmente ensuite rapidement pendant la puberté pour rejoindre des valeurs adultes (160 à 250 mg/jour).

- Fécale : il s'agit principalement le calcium alimentaire non absorbé, mais aussi de l'élimination de calcium endogène dans les sécrétions digestives.
- Sudorale

Le produit phosphocalcique (calcémie x phosphatémie) doit être constant pour assurer une minéralisation osseuse optimale. S'il est trop élevé (hypercalcémie, hyperphosphatémie) des calcifications extra-rénales peuvent apparaître. S'il est trop faible (hypocalcémie et hypophosphatémie), la minéralisation osseuse est altérée.

La calcémie ionisée est étroitement régulée et sa concentration maintenue dans des limites étroites. La calcémie est relativement fixe (de 2,25 à 2,63 mmol/L). La calcémie peut être transitoirement augmentée après la prise de laitages ou d'eau riche en calcium. Celle-ci doit donc être mesurée à jeun.

Les variations de la calcémie ionisée sont détectées par une protéine à sept fragments transmembranaires : le récepteur sensible au calcium (CaSR), présent à la surface des cellules parathyroïdiennes et certaines cellules rénales. Les cellules principales des parathyroïdes synthétisent continuellement la parathormone (PTH). Celle-ci est stockée dans des vésicules. Lorsque la calcémie s'élève, le CaSR est activé et la PTH est dégradée. Si la calcémie ionisée baisse, le CaSR est inactivé et la PTH est sécrétée ce qui permet à la calcémie de remonter. Il existe une relation de sigmoïde inverse entre la calcémie et la sécrétion de PTH. De faibles variations de la calcémie entraînent de grandes variations de la PTH, permettant de maintenir la concentration de calcium à l'intérieur de limites étroites [17].

La PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant. Elle permet une libération de calcium dans le plasma par mobilisation du calcium des couches superficielles de l'os rapidement échangeable. Il s'agit d'un processus différent du remodelage osseux. Au niveau du rein,

la PTH agit sur le néphron à plusieurs niveaux. Elle réduit le débit de filtration glomérulaire et donc la charge filtrée de calcium. Elle augmente la réabsorption du calcium au niveau de l'anse de Henlé et du tubule distal. Elle stimule l'activation de la vitamine D en catalysant la 1α -hydroxylase rénale qui permet la transformation du 25-OH-D en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ainsi, elle augmente indirectement l'absorption intestinale du calcium. L'hypocalcémie entraîne une augmentation de la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, directement et indirectement par l'augmentation de la sécrétion de PTH. La PTH fait baisser la phosphatémie en diminuant la réabsorption rénale des phosphates. Par ailleurs, elle régule l'homéostasie calcique par diminution de la prolifération des cellules parathyroïdiennes et ainsi un rétrocontrôle négatif sur la production de PTH [17].

La calcitonine est la seule hormone hypocalcémisante. Elle est sécrétée par les cellules claires des parafollicules thyroïdiens. Elle inhibe la résorption osseuse ostéoclastique. Elle permet la transformation des ostéocytes en ostéoblastes et donc la fixation du calcium sur l'os. Elle diminue la réabsorption tubulaire du calcium. Lorsque la calcémie augmente, la sécrétion de calcitonine augmente.

Si les apports en calcium sont insuffisants, la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente avant même la survenue d'une hypocalcémie. Il en résulte une augmentation de la capacité de l'intestin à absorber le calcium et les phosphates et une libération de calcium et phosphate osseux.

L'homéostasie du phosphore fait intervenir principalement le rein. Le phosphore est filtré par le glomérule rénal puis réabsorbé à 85% au niveau du tube contourné proximal. Dix pourcent du phosphore est réabsorbé dans les portions distales du glomérule. Si la filtration de phosphore augmente, la réabsorption augmente de façon parallèle à la filtration jusqu'à une valeur seuil au-delà de laquelle la réabsorption ne peut augmenter. La PTH induit une diminution de la réabsorption du phosphore. Le FGF23 est une hormone produite par l'os. Celle-ci a un pouvoir phosphaturiant important. Contrairement à la PTH, elle inhibe la 1α -hydroxylase rénale et donc l'activation de la 25-OH-D [17].

I.2.4. Croissance et maintien de la minéralisation osseuse

Chez l'enfant et l'adolescent, la croissance en longueur des os long est assurée par le cartilage de croissance. Leur croissance en épaisseur et la minéralisation de l'os nouvellement formé sont liés à l'activité des ostéoblastes.

Le squelette est le siège d'une importante activité de remodelage qui maintient la résistance mécanique du squelette et participe à l'homéostasie du calcium et du phosphore. Ce remodelage osseux (cycle ostéoclastique-ostéoblastique) a lieu tout au long de la vie, il permet l'adaptation à la croissance, la conservation des propriétés mécaniques de l'os, la réparation des fractures et la disponibilité du calcium. Les ostéoclastes détruisent l'os ancien, c'est la résorption osseuse, tandis que les ostéoblastes sont responsables de la formation osseuse. Les activités ostéoclastiques et ostéoblastiques sont couplées et lorsque la lyse osseuse augmente, la formation osseuse s'accroît également. Dans certaines situations physiologiques (ménopause) ou pathologique, il peut y avoir un déséquilibre avec une résorption plus importante que la formation osseuse (hyperthyroïdie, traitement par glucocorticoïdes).

La vitamine D favorise le remodelage osseux. Elle permet l'expression de gènes ostéoblastiques [17].

1.2.5. Pic de masse osseuse

Dans les deux sexes, la valeur maximale de la densité minérale osseuse est atteinte en fin de croissance et correspond au « pic de masse osseuse ». L'acquisition d'un pic de masse osseuse faible au cours de la croissance est un facteur essentiel d'ostéoporose à l'âge adulte.

La vitesse d'acquisition de la masse minérale osseuse aussi appelée accrétion varie au cours de la croissance. Le pic d'accrétion se situe vers l'âge de 12-13 ans chez la fille et 14-15 ans chez le garçon, ce qui correspond au stade III de Tanner (cf ANNEXE-Classification de Tanner).

Des taux bas de vitamine D et des apports calciques insuffisants freinent la croissance osseuse et favorisent la perte osseuse à l'âge adulte. Des facteurs génétiques, l'activité physique, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool ou de tabac influent également sur la densité minérale osseuse.

1.2.6. Conséquence du déficit en vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique

L'absorption intestinale du calcium est réduite. Elle passe de 30% à 15% du calcium ingéré. Des taux bas de calcium ionisé plasmatique stimulent la production de PTH. Celle-ci augmente la réabsorption du calcium au niveau du tubule rénal et augmente l'activité de la 1α -hydroxylase qui permet une augmentation de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. L'augmentation de la PTH entraîne une augmentation de l'excrétion de phosphate dans le tubule. Des taux bas de calcium et phosphore sériques entraînent une diminution de la minéralisation osseuse [17].

1.2.7. Rachitisme carentiel

Le rachitisme carentiel est une maladie du squelette de l'enfant en croissance, il apparaît en cas de déficit sévère et prolongé en vitamine D. Une étude réalisée en 2006 montre une réapparition de cette maladie chez les enfants des pays européens et d'Amérique du Nord. [23]

Le déficit en vitamine D entraîne une diminution de l'absorption digestive du calcium et du phosphore. L'hypocalcémie est responsable d'une sécrétion de PTH qui augmente la réabsorption tubulaire du calcium et le remodelage osseux pour tenter de maintenir la calcémie dans des valeurs normales. Ces anomalies conduisent à un défaut de minéralisation osseuse.

Sur le plan clinique, les enfants porteurs de rachitisme présentent des déformations osseuses (thoracique ou en varus des membres inférieurs), un retard à l'éruption dentaire, une hypotonie musculaire, des broncho-pneumopathies récidivantes et des troubles du rythme cardiaque. Les déformations et la déminéralisation osseuses sont visualisées sur les radiographies. Les noyaux apophysaires sont petits et flous. L'exploration du métabolisme phosphocalcique montre une augmentation des phosphatases alcalines (PAL), une calcémie et phosphatémie normales ou abaissées, une 25-OH-D abaissée et parfois une PTH augmentée. Ces anomalies sont associées à une hypocalciurie et une hyperaminoacidurie non spécifiques [21].

La classification de Fraser classe les rachitismes en trois stades de gravité croissante (cf ANNEXE-Classification de Fraser). Les premières manifestations biologiques de rachitisme sont une hypocalcémie, une hypocalciurie, une augmentation des PAL (Stade 1 de la classification de Fraser).

I.2.8. Ostéoporose

L'OMS définit l'ostéoporose comme une maladie caractérisée par une faible densité osseuse et l'altération microarchitecturale du tissu osseux, une fragilité osseuse et par conséquent une augmentation du risque de fracture [21].

En cas de déficit en vitamine D, la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance à l'hypocalcémie qui s'ensuit entraînent une élévation de la PTH. Cette hyperparathyroïdie secondaire stimule le remodelage osseux et contribue à l'ostéoporose du sujet âgé.

1.2.9. Actions extra-osseuses de la vitamine D

L'action de la vitamine D ne se limite pas au métabolisme phosphocalcique, elle a une action métabolique large. Elle est impliquée dans le maintien de l'état trophique de la peau, diminue le risque cardiovasculaire et prévient l'asthme chez l'enfant [14,16, 18]. Certaines populations lymphocytaires, notamment les CD4+ /CD25+ (helpers), ainsi que certaines cytokines sont favorisées par la vitamine D [17]. Concernant les infections virales, une supplémentation hivernale en vitamine D réduirait l'incidence de la grippe A chez les enfants d'âge scolaire [19].

1.2.10. Taux normal, insuffisance et carence en vitamine D

En 2010, la plupart des experts internationaux s'accordent pour fixer le seuil de l'insuffisance en vitamine D à 30 ng/ml et celui du déficit en vitamine D à 20 ng/ml de 25-OH-D [17, 20, 21]. Un déficit sévère en vitamine D ou carence, c'est-à-dire un taux en 25-OH-D3 inférieur à 10-12 ng/ml peut conduire aux manifestations squelettiques de rachitisme [21].

1.2.11. Recommandations Françaises de supplémentation en vitamine D

Le comité de nutrition de la société française de pédiatrie recommande une supplémentation quotidienne en vitamine D chez les nourrissons jusqu'à 18 mois : De 600 à 1200 UI/jour et jusqu'à 1500UI/jour s'il existe des facteurs de risque de carence (prématurés, hypotrophes et enfants à peau pigmentée). Les enfants de 19 mois à 5 ans et les adolescents doivent recevoir une dose de charge de 100 000 UI tous les 3 mois en période hivernale [22].

I.3. Justifications de l'étude

Le nombre d'enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) vivant en France est estimé à ce jour à environ 1500 [11]. En 2010, grâce à l'application large des protocoles de prévention de la transmission materno-fœtale, l'incidence des nouveaux nés infectés en France est inférieure à 20 nouveaux cas par an [11, 24]. Il convient d'ajouter à ce chiffre, les enfants migrants, infectés, originaires de régions de forte endémie (Afrique essentiellement). La file active d'enfants infectés par le VIH et régulièrement suivie dans le service d'hématologie pédiatrique de Nice est d'environ 40 patients. Tous ces enfants bénéficient d'une prise en charge conforme aux recommandations nationales [11].

Des travaux menés chez les adultes infectés par le VIH-1 ont montré que l'ostéoporose est particulièrement fréquente dans cette population, sa prévalence variant de 3 à 22% [25-26-27]. Ainsi, dans la population adulte infectée par le VIH-1, des facteurs de risque d'ostéoporose spécifiques à cette population tels que l'ancienneté de l'infection par le VIH, un nadir de lymphocytes CD4 bas et la prise de certains traitements antirétroviraux s'ajoutent aux facteurs de risques classiques d'ostéoporose [28]. Plusieurs études ont montré que l'ostéopénie est plus fréquente chez les sujets traités par antirétroviraux que chez les sujets non traités [27-28]. Plus précisément, la prise d'un traitement antirétroviral est associée à une diminution de 2 à 6 % de la densité minérale osseuse dans les deux premières années d'exposition et à un risque plus élevé de fractures osseuses [12].

La vitamine D est un intervenant essentiel du métabolisme phosphocalcique. Plusieurs études ont montré qu'une fois ajustée sur l'âge, le sexe et l'ethnie, la fréquence du déficit en 25-OH-D n'est pas plus important chez les adultes infectés par le VIH-1 que dans la population générale. L'infection par le VIH ne serait donc pas un facteur de risque de déficit en vitamine D [40]. Par contre, dans la population adulte infectée par le VIH-1, le stade SIDA est plus fréquent et le taux de mortalité plus élevé en cas de déficit sévère en 25-OH-D (25-OH-D < 12 ng/ml) [11].

Il est aujourd'hui admis que plusieurs traitements antirétroviraux interagissent avec le métabolisme de la vitamine D [27]. Une étude menée chez des adultes infectés par le VIH-1 a montré une association significative entre un déficit en 25-OH-D et le traitement par Efavirenz (EFV), un INNTI [30]. L'étude « the MONET » montre l'association entre l'Efavirenz et la Zidovudine (INTI) avec des taux plus faibles de 25-OH-D [31]. La prise de Ténofovir (TNF), inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, est à l'origine de dysfonctions tubulaires proximales et d'un hyperparathyroïdisme secondaire [32]. Par ailleurs, une étude a montré que le déficit en 25-OH-D peut être corrigé en remplaçant un traitement par Efavirenz et/ou Zidovudine par un traitement par Darunavir/Ritonavir (IP) [31].

Le métabolisme phosphocalcique subit physiologiquement des variations particulièrement importantes chez l'enfant et l'adolescent en cours de croissance. La valeur maximale de la densité minérale osseuse est atteinte en fin de croissance et correspond au « pic de masse osseuse ». L'acquisition d'un pic de masse osseuse faible au cours de la croissance est un facteur essentiel d'ostéoporose à l'âge adulte.

Chez l'enfant infecté par le VIH, une incidence plus importante d'ostéopénie et ostéoporose que dans la population pédiatrique générale sont également rapportées. Une étude menée chez six enfants traités par antirétroviraux rapporte une décroissance de la densité minérale osseuse chez cinq enfants. Deux de ces enfants étaient prépubères et ont subi une perte osseuse de plus de 6% [33]. David Chao and co. présentent deux cas d'hypocalcémie secondaire à un déficit en vitamine D sévère chez des enfants infectés par le VIH [34]. Cependant les études pédiatriques sont peu nombreuses et rapportent des résultats discordants. Deux études ont été réalisées en population mixte d'adolescents et de jeunes adultes. L'une d'elle rapporte un déficit en 25-OH-D plus fréquent dans la population d'adolescents infectée par le VIH-1 que dans la population générale, tandis que l'autre retrouve des taux similaires dans les populations d'adolescents infectés et non infectés [35,36]. (cf ANNEXE- Principaux articles de bibliographie)

Quelques études ont montré une perte osseuse chez les enfants infectés par le VIH et traités par antirétroviraux. Mais aucun travail n'a, à ce jour, été publié sur l'influence de l'infection par le VIH ou son traitement sur le déficit en vitamine D chez l'enfant. Nous n'avons pas non plus de données sur les conséquences cliniques potentielles de telles modifications, notamment sur la croissance ou le développement pubertaire.

La réalisation d'études spécifiques à l'enfant est justifiée par les particularités de cette population, d'une part concernant le métabolisme phosphocalcique et d'autre part la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH qui diffère notablement de celle proposée aux patients adultes pour de nombreuses raisons.

1. La contamination est dans la majorité des cas péri ou per-natale [15-17] et donc identifiable précisément temporellement.
2. Il s'agit d'organismes en croissance dont les métabolismes sont en règle générale différents de ceux de l'adulte. Les exemples sont nombreux notamment en termes de pharmacologie des antirétroviraux [11].
3. L'histoire naturelle de l'infection VIH est propre à l'enfant [1].
4. Les capacités de régénération thymique des cellules CD4 sont (très) supérieures chez le jeune patient à ce qui est observé chez l'adulte.
5. L'espérance de vie est (théoriquement) supérieure.
6. Les co-morbidités (alcoolisme, tabagisme, consommation de stupéfiants) sont exceptionnelles chez l'enfant.

La plupart de ces raisons justifient des études propres à l'enfant. La crainte de l'apparition de perturbations du métabolisme phosphocalcique et de complications sévères, chez ces patients dont la médiane de survie sous traitement ne cesse de s'allonger, justifie son exploration. Il nous semble indispensable de connaître le statut vitaminique D de notre population d'enfants et adolescents infectés par le VIH et de rechercher des perturbations de ce métabolisme afin d'organiser une prise en charge

spécialisée la plus précoce possible. Ainsi notre étude présente un bénéfice individuel direct pour chacun de nos patients.

MATERIEL ET METHODE

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Schéma de l'étude

Cette étude monocentrique s'est déroulée dans le service d'onco-immuno-hématologie de l'hôpital l'Archet, au CHU de Nice du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2012. Il s'agissait d'une étude observationnelle pilote prospective.

II.2. Objectifs principaux et secondaires

Notre objectif principal était d'étudier le métabolisme phospho-calcique chez l'enfant verticalement infecté par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1.

Nos objectifs secondaires étaient de rechercher l'existence de liens entre les marqueurs biologiques de l'infection VIH-1 (Stade sida, charge virale plasmatique, taux de CD4), l'exposition aux antirétroviraux et les paramètres du métabolisme phospho-calcique.

II.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les enfants suivis dans le service et respectant les critères d'inclusion étaient éligibles pour participer à l'étude. La file active était de 40 patients potentiellement éligibles pour l'étude. (cf ANNEXE-Fiche d'éligibilité)

II.3.1. Critères d'inclusion

- Enfant âgé de 4 à 18 ans à l'inclusion
- Infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 de transmission materno-fœtale
- Espérance de vie supérieure à 6 mois
- Absence de retentissement important de l'infection à VIH sur la qualité de vie : Score de Lansky > 70% (cf ANNEXE-Score de Lansky)
- Régulièrement suivi au CHU de Nice
- Absence de projet de déménagement dans l'année suivant l'inclusion
- Accord du tuteur légal et de l'enfant

II.3.2. Critères d'exclusion

- Pathologie tumorale ou hémopathie maligne en cours de traitement
- Adolescente enceinte
- Anomalie constitutionnelle du métabolisme phosphocalcique (rachitisme hypophosphatémique, hypercalcémie hypocalciurique familiale)
- Maladie de Lobstein
- Malabsorption digestive constitutionnelle ou acquise (maladie coeliaque, autres causes d'atrophie villositaire)

II.4. Paramètres retenus et mesurés pour l'étude

II.4.1. Description des paramètres retenus et mesurés pour l'étude

- Démographiques : âge, sexe, date et lieu de naissance.
- Auxologiques : poids, taille, indice de masse corporelle (calculé), calcul de la taille cible (cf ANNEXES-Formules pédiatriques) et de la taille projetée, statut pubertaire : prépubère (Tanner I), puberté en cours (Tanner II à IV), pubère (Tanner V). (cf ANNEXE-Stades pubertaires de Tanner).
- Environnementaux : Apports calciques quotidiens, port de vêtements couvrants le corps en totalité pendant toute l'année.
- Médicaux : mode de contamination par le VIH, les co-infections/ co-morbidités (hépatite B, hépatite C), stade de l'infection VIH (cf ANNEXE- Classification CDC pédiatrique), antécédents de fractures osseuses.
- Biologiques : hémogramme, vitesse de sédimentation, réticulocytes, ionogramme sanguin, protidémie, calcémie et calcul de la calcémie corrigée par la protidémie, phosphorémie, fonction rénale (urée, créatininémie et calcul du débit de filtration glomérulaire à l'aide de la formule de Schwartz), 25-OH-D3, 1,25(OH)₂D, PTH, PAL, calciurie et calcul du rapport calciurie sur créatinurie, phosphaturie et calcul du taux de réabsorption du phosphore, protéinurie. (cf ANNEXE-Prélèvements biologiques)
- Immunologiques : phénotypage lymphocytaire comprenant l'évaluation en pourcentage des marqueurs CD3 (pan T), CD4 (helper), CD8 (suppresseur-cytotoxique), nadir CD4 en absolu et pourcentage
- Virologiques : PCR-ARN VIH-1, nadir de la charge virale.
- Thérapeutiques : traitement antirétroviral en cours.

II.4.2. Modalités de recueil des paramètres démographiques, auxologiques et médicaux

Les enfants et adolescents infectés par le VIH-1 étaient reçus en consultation à raison d'une fois par trimestre lors de leur suivi habituel. A chaque consultation, les enfants bénéficiaient d'un examen clinique par le médecin référent du service pour les malades atteints d'une infection par le VIH. Les mesures du poids, de la taille et la détermination du stade de Tanner étaient réalisés à chaque consultation. Les poids, taille et index de masse corporelle étaient exprimés en Déviation Standard (DS). La taille cible était calculée à partir de la taille de chacun des parents lorsque celles-ci étaient connues. La taille projetée correspond à la taille que l'enfant ferait à l'âge adulte si celui-ci suivait le couloir de mensuration sur lequel il se situe à l'inclusion. Les courbes utilisées étaient celles de la société Française d'auxologie.

II.4.2. Modalité d'analyse des prélèvements biologiques

Les prélèvements sanguins et urinaires étaient réalisés lors de ces consultations trimestrielles de suivi habituel de chaque enfant. Le dosage de la 25-OH-D, de la 1,25(OH)₂D et de la PTH étaient réalisés dans le laboratoire d'hormonologie, hôpital Saint Roch, CHU Nice. Les normes choisies pour la 25-OH-D étaient les normes reconnues par les groupes d'experts internationaux [17, 20, 21]. Le dosage de 25-OH-D était considéré comme normal s'il était supérieur à 30 ng/ml. Il s'agissait d'une insuffisance en 25-OH-D si le dosage était compris entre 10 et 30 ng/ml et d'une carence en 25-OH-D pour un dosage inférieur à 10 ng/ml.

Le phénotypage lymphocytaire et la mesure de la charge virale étaient respectivement réalisés dans les laboratoires d'immunologie et de virologie de l'hôpital l'Archet à Nice.

Les dosages de la calcémie, phosphorémie et des PAL étaient réalisés dans le laboratoire de biochimie du CHU l'Archet à Nice. La calcémie était corrigée par la protidémie à l'aide de la formule pédiatrique (cf ANNEXE- Formules).

L'activité de remodelage osseux était appréciée par le dosage sanguin des PAL et de la PTH.

Le prélèvement urinaire était réalisé sur une miction. Celui-ci permettait le calcul du rapport calciurie sur créatinurie, le calcul du débit de filtration glomérulaire et du taux de réabsorption du phosphore. Le rapport calciurie (mmol/l) /créatinurie (mmol/l) était considéré comme normal pour les enfants de 3 à 5 ans s'il était inférieur à 1,2, pour les enfants de 5 à 10 ans s'il était inférieur à 0,8, et pour les enfants de plus de 10 ans si celui-ci était inférieur à 0,6. Le débit de filtration glomérulaire était estimé à l'aide de la formule de Schwartz. Celui-ci était considéré comme normal si supérieur à 100 ml/min. Le taux de réabsorption du phosphore était calculé et considéré comme normal s'il était supérieur à 85%. (cf ANNEXE – Formules pédiatriques).

Le bilan biologique était reporté à la visite suivante en cas de pathologie intercurrente.

II.4.4. Evaluation des apports calciques quotidiens

L'évaluation des apports calciques quotidiens était réalisée à l'aide d'un questionnaire standardisé (cf ANNEXE-Quantification des apports calciques). Le questionnaire utilisé était celui du proposé par le Groupe de Recherche et d'information sur l'Ostéoporose. Les questionnaires étaient remplis au moyen d'une enquête téléphonique.

II.4.5. Remarques

L'intégralité des examens requis pour l'étude a été réalisée dans le cadre des bonnes pratiques médicales et du suivi recommandé par les différents experts nationaux [11]. Une explication claire a été fournie aux titulaires de l'autorité parentale en présence de l'enfant. Le refus de participation du titulaire de l'autorité parentale et/ou de l'enfant conduit à l'exclusion immédiate de l'enfant de cette étude sans que cette décision ne puisse nuire à la qualité du suivi ultérieur.

Le bilan urinaire (non formellement justifié dans le suivi de l'enfant infecté par VIH) était effectué après obtention de l'accord du tuteur légal de l'autorité parentale et de l'enfant apte à donner son consentement.

II.5. Analyses-Statistiques

Toutes les données étaient colligées en temps réel dans une base de données (Microsoft Excel®– Cf grille de saisie).

II.5.1. Description de l'échantillon

Les principales caractéristiques de la population ont été décrites au moyen des fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes et écart-types pour les variables quantitatives, ou des médiane et interquartiles 25^{ème} - 75^{ème} ou minima et maxima lorsque la distribution n'était pas gaussienne. Pour les dosages répétés, la moyenne a été calculée pour chaque enfant et pour chaque dosage.

II.5.2. Analyses univariées

Les dosages de vitamine D effectués en hiver et en été ont été comparés par un test de Student apparié, sur l'ensemble des enfants qui disposaient d'au moins un dosage pour chaque saison.

Les liens entre le sexe, la saison, l'origine ethnique, le stade SIDA, la présence d'un déficit immunitaire, le statut CV, le traitement par Efavirenz, par INTI ou par IP, et le statut vitamine D (normal, insuffisance, carence) ont été analysés en univarié par des tests du Chi-2 ou de Fisher lorsque les conditions d'applications du Chi-2 n'étaient pas respectées. Le lien entre l'âge en continu et le statut vitamine D a été analysé par un test des rangs de Wilcoxon.

Les liens entre le sexe, la saison, le surpoids, l'origine ethnique, le stade SIDA, la présence d'un déficit immunitaire, le statut CV, le traitement par Efavirenz, par INTI ou par IP, et le dosage de la vitamine D en continu ont été analysés en univarié par des tests des rangs de Wilcoxon. Le lien entre l'âge en continu et la vitamine D en continu a été analysé par le coefficient de corrélation de Pearson.

II.5.3. Analyses multivariées

Parmi ces covariables, celles qui étaient liées en analyses univariées au statut vitamine D ou au dosage continu de la vitamine D avec un $p < 0,2$ étaient éligibles pour entrer dans un modèle multivarié.

L'influence du statut SIDA, du déficit immunitaire, du traitement par Efavirenz, INTI ou IP sur le statut vitamine D ont fait l'objet d'analyses multivariées, ajustées sur les autres facteurs (sexe, saison, origine ethnique). Comme il y avait plusieurs mesures par enfants, et que ces mesures ne pouvaient pas être considérées comme indépendantes, l'introduction d'un effet aléatoire "enfant" dans les modèles permettait de prendre en compte la corrélation entre les mesures réalisées sur le même enfant (modèles mixtes).

Des modèles multinomiaux ordinaux à odds ratio cumulatifs, sans effet aléatoire, ont été réalisés dans un premier temps et leurs résultats ont ensuite été confrontés à des modèles linéaires mixtes, et des modèles logistiques mixtes (en regroupant les catégories "carence" et "insuffisance"). Les modèles multinomiaux mixtes initialement envisagés n'ont pas pu être réalisés car ils présentaient trop de paramètres par rapport au nombre d'échantillons disponibles, et leur interprétation et utilisation n'est pas encore bien décrite dans la littérature.

Une première série de modèles a été réalisée sur les covariables des caractéristiques socio-démographiques qui n'appartenaient pas au groupe de covariables décrivant la maladie : sexe, saison et origine ethnique. Pour cette série, ces trois covariables se sont révélées significativement liées à la vitamine D, les séries suivantes ont donc toutes été ajustées sur ces trois covariables.

Le stade SIDA, le déficit immunitaire, le traitement par Efavirenz et le traitement par IP ont tous été analysés séparément, chacun constituant une série de modèles (multinomial à odds ratio cumulatif sans effet aléatoire, linéaire mixte et logistique mixte) ajustés sur les trois covariables sus citées. Le seuil de signification a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

Le calcul de la moyenne était réalisé pour les variables de distribution gaussiennes, tandis que la médiane était calculée lorsque la distribution n'était pas gaussienne.

L'analyse statistique a été réalisée au Département de l'Information Médicale du CHU de Montpellier avec le logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, N.C.).

II.6. Collaborateurs

- Le service de pédiatrie du GCS CHU-Lenval de Nice – Hôpital de l'Archet II et Fondation Lenval
- Le département d'information médicale, Unité Recherche Clinique. (Pr Pierre Dujols) - CHU Montpellier
- Le laboratoire de biochimie (Pr Van Obberghen) – hormonologie – Hôpital Saint Roch
- Le service de Virologie (Pr Valérie Giordanengo) - Hôpital de l'Archet II
- Le laboratoire d'Immunologie (Dr A Rosenthal, Dr M Ticchioni) - Hôpital de l'Archet I

RESULTATS

III. RESULTATS

III.1. Description de la population à l'inclusion

Vingt-trois enfants et adolescents porteurs du VIH-1 de transmission materno-fœtale et suivis dans le service d'onco-immuno-hématologie pédiatrique de l'Archet, CHU de Nice ont été inclus du 1^{er} juin 2010 au 31 mai 2012. Les enfants non inclus étaient des enfants dont le suivi biologique habituel était réalisé dans des laboratoires hors du CHU de Nice ou qui étaient âgés de moins de 4 ans.

III.1.1. Age, statut pubertaire et paramètres auxologiques

L'âge médian des enfants inclus était de 14 ans, avec un minimum de 4,5 et un maximum de 18,4 ans. Il s'agissait de 65,2% de filles et 34,8% de garçons, 56,5% des enfants étaient caucasiens et 43,5% n'étaient pas caucasiens, 26,1% n'avaient pas débuté leur puberté (Stade I de la classification de Tanner), 52,2% étaient en cours de puberté (Stades II à IV de la classification de Tanner) et 21,7% étaient pubères (Stade V de la classification de Tanner-ANNEXE). Aucun des enfants et adolescents ne présentait de retard ou avance pubertaire.

Concernant les paramètres auxologiques (cf Tableau 1) : pour le poids, la moyenne était de 45kg (écart-type de 14,6 kg) soit +0,23 DS en moyenne (écart-type de 1,48 DS) et 8,7% des enfants (2 enfants) présentaient un déficit pondéral tandis que 4,3% d'entre eux étaient en surpoids. Si l'on considérait l'IMC de chaque enfant, aucun ne présentait un IMC inférieur à -2 DS. Pour la taille la médiane était de 158 cm (interquartiles à 150 et 162 cm) soit -0,10 DS en moyenne (écart-type à 1,42 DS) et 13% des enfants présentaient un retard de croissance avec une taille inférieure à -2 DS.

Paramètres auxologiques	Moyenne (écart-type)	< -2 DS	>+2DS
Poids	0,23 DS (1,48)	8,7%	4,3%
Taille	-0,10 DS (1,42)	13%	
BMI	0,07 DS (1,15)	0%	4,3%

Tableau 1 : Paramètres auxologiques en DS à l'inclusion chez 23 enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 chronique

La moyenne des tailles cibles pour les enfants et adolescents de l'étude était de 168 cm +/-10 cm, tandis que la moyenne des tailles projetées était de 166 cm +/- 8 cm. En moyenne, les tailles projetées des enfants et adolescents de notre étude étaient inférieures de 1,5 cm (écart-type à 3,4) à leurs tailles cibles. (ANNEXE-Formules pédiatriques)

III.1.2. *Stade clinique de l'infection VIH*

Concernant le stade clinique de l'infection, 21,7% des enfants étaient au stade SIDA, c'est-à-dire qu'ils appartenaient au groupe « catégorie C » de la classification CDC pédiatrique (cf ANNEXE-Classification CDC pédiatrique).

III.1.3. *Paramètres immuno-virologiques*

Concernant les paramètres immuno-virologiques, 18,2% des enfants présentaient un déficit immunitaire selon la classification immunologique CDC pédiatrique, c'est-à-dire un taux de CD4 strictement inférieur à 25%. Par ailleurs, 69,6% avaient une charge virale indétectable, avec un seuil de 40 copies par ml, c'est-à-dire inférieure à 1,6 log et 78,3% avaient une charge virale indétectable avec un seuil de 400 copies/ml. La moyenne du taux de CD4 dans notre population était de 816,7 cellules/mm³ (écart-type à 292,3).

Enfin, 13% des enfants présentaient une co-infection par le virus de l'hépatite C.

III.1.4. *Traitement antirétroviral*

L'association d'un ou deux INTI avec un INNTI était prescrite chez 39,1% des enfants. Il s'agissait d'une trithérapie antirétrovirale associant deux INTI à un IP dans 34,8% des cas et d'une bithérapie antirétrovirale associant un INNTI et un IP dans 8,7% des cas. Treize pourcent des enfants ne prenaient pas de traitement antirétroviral. Au total, 50% des enfants prenaient un IP, 55% d'entre eux un INNTI, 90% d'entre eux un INTI. Concernant les INTI, il s'agissait de la Lamivudine (3TC) ou de l'Emtricitabine (FTC) dans respectivement 55 et 30% des cas. Quarante pourcent des enfants étaient traités par Ténofovir (TNF) (cf Tableau 2).

Traitement antirétroviral	Fréquence
1 ou 2 INTI + 1 INNTI	39,1%
2 INTI + 1 IP	34,8%
INNTI + IP	8,7%
Aucun	4,3%
IP	50%
INTI	90%
3TC	55%
FTC	30%
INNTI	55%
TNF	40%

Tableau 2 : Traitement antirétroviral à l'inclusion

III.1.5. Paramètres du métabolisme phosphocalcique

Le taux moyen de 25-OH-D dans notre population à l'inclusion était de 20,1 ng/ml (écart-type à 10,3 ng/ml). Pour un seuil de 30 ng/ml, 63,6% des enfants présentaient une insuffisance en 25-OH-D et 22,7% des enfants étaient carencés (pour un seuil de 25-OH-D de 10 ng/ml). Chez 13,6% des enfants, les taux de 25-OH-D étaient normaux à l'inclusion. Tous les enfants avaient des taux normaux de vitamine D hydroxylée en 1 α (cf Tableau 3) avec un taux moyen de 68,2 ng/ml (écart-type de 14,8 ng/ml). A l'inclusion, 47,8% des prélèvements avaient été réalisés en hiver et 52,2% en été.

	Moyenne(écart-type) ou Médiane (quartiles)
25-OH-D (ng/ml)	20,1 (10,3)
1,25(OH)₂D (pg/ml)	68,2 (14,8)
Ca corrigée (mmol/l)	2,32 (0,1)
Phosphorémie (mmol/l)	1,3 (0,22)
PAL (UI/l)	187 (115-216)
PTH (ng/ml)	80,1 (37,4)

Tableau 3 : Paramètres sanguins et urinaires du métabolisme phosphocalcique à l'inclusion chez 23 enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 chronique de transmission materno-foetale.

III.1.6. *Apports alimentaires en calcium*

Parmi les 23 enfants et adolescents inclus, 17 ont participé à l'enquête téléphonique concernant les apports calciques journaliers (cf ANNEXE-Evaluation des apports calciques). La médiane des apports calciques était de 657 mg/jour avec un minimum de 280 mg/jour et un maximum de 1895 mg/jour. Les apports oraux en calcium étaient inférieurs aux apports recommandés pour l'âge chez 88,2% des patients (cf ANNEXE-Apports recommandés pour l'âge).

III.1.7. *Antécédent de fracture osseuse*

Des antécédents de fractures osseuses étaient retrouvés chez 17,7% des enfants et 11,8% des enfants avaient deux antécédents de fracture osseuse.

III.1.8. *Port de vêtements couvrants*

Aucun des patients ne déclarait porter des vêtements couvrants tous les jours de l'année.

III.2. Analyse descriptive des prélèvements réalisés en cours de suivi

Au total, 73 consultations de suivi ont été enregistrées sur une période de 2 ans. Les données auxologiques et biologiques ont été notées lors de chacune des consultations.

Sur les 69 dosages de 25-OH-D réalisés au total, 43 ont été réalisés en hiver (62%) et 26 en été (38%). Le nombre médian de prélèvement par patient était de 4 (1 à 5 prélèvements). La moyenne des taux de 25-OH-D était de 21,1 ng/ml (écart-type à 10,2 ng/ml). La moyenne des taux de 1,25(OH)₂D était de 63,1 pg/ml (écart-type à 14,4 pg/ml).

	Moyenne (écart-type) ou Médiane (quartiles)
25-OH-D (ng/ml)	21,1 (10,2)
1,25(OH)₂D (pg/ml)	63,1 (14,4)
Ca corrigée (mmol/l)	2,33 (0,11)
Phosphorémie (mmol/l)	1,25 (0,19)
PAL (UI/l)	160 (108-203)
PTH (ng/ml)	42,1 (28,1-51 ,5)
Calciurie/Créatinurie	0,33 (0,26)
TRP (%)	79,5 (29,3)
Clairance de Schwartz (ml/min)	178 (28,8)
Protéinurie (g/l)	0,07 (0,06-0,17)

Tableau 4 : Calcul des moyennes ou médianes des paramètres du métabolisme phosphocalcique à partir des moyennes des prélèvements réalisés pour chaque patient sur une période de 2 ans

Certains patients présentaient les premiers signes biologiques de rachitisme (cf ANNEXE-Classification de Faser). Les calcémies corrigées étaient basses à l'occasion de 25% des prélèvements (calcémie corrigée comprise entre 2,06 mmol/l et 2,25 mmol/l) alors qu'aucun patient ne présentait d'hypercalciurie. La PTH était élevée lors de 22,2% des prélèvements.

Concernant les prélèvements urinaires, tous les enfants ou adolescents de notre étude présentaient des débits de filtration glomérulaires normaux (estimés en ml/min par la clairance de Schwartz).

III.3. Taux sériques de 25-OH-D, saison, sexe, puberté et origine ethnique

Le taux de 25-OH-D était significativement plus bas lorsque les prélèvements avaient été réalisés en hiver (médiane 13,4 ng/ml [q25:9-q75:23,4]) que lorsqu'ils avaient été réalisés en été (médiane 27,6 ng/ml [q25:16,3-q75:30,8]) ($p=0,002$). Les dosages montraient une carence ou une insuffisance dans 91% des cas lorsque ceux-ci avaient été réalisés en hiver, contre 69% si ceux-ci avaient été réalisés en été. Après ajustement sur le sexe et l'origine ethnique (caucasien ou non), le risque d'être à un niveau inférieur pour le statut vitaminique D (de normal à insuffisant ou de insuffisant à carence) était trois fois plus important en hiver qu'en été ($OR = 3,31$ [IC95% : 1,12-19,81] $p=0,031$, régression logistique).

Les enfants caucasiens avaient plus souvent des dosages normaux (28%) et étaient moins fréquemment insuffisants (67%) ou carencés (5%) que les autres enfants (respectivement 3%, 43% et 53%), $p=0,00001$. Après ajustement sur le sexe et la saison (régression logistique), le risque d'être carencé en 25-OH-D était 11 fois inférieur lorsque l'enfant était caucasien ($OR = 0,09$ [IC 95% : 0,02-0,37], $p=0,001$).

Après ajustement sur la saison et l'origine ethnique (régression logistique), les filles et adolescentes avaient des taux de 25-OH-D significativement plus élevés que les garçons ou adolescents de sexe masculin ($OR = 0,22$ [IC 95% : 0,21-0,85], $p = 0,028$).

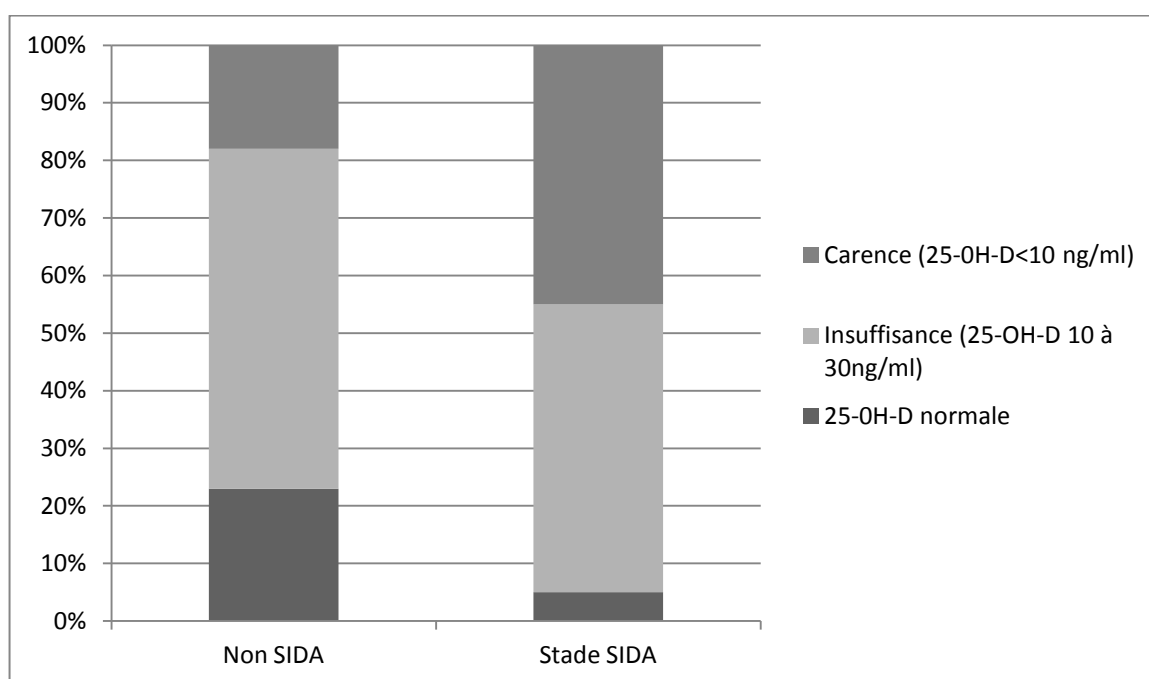
Il n'y avait pas de lien entre l'âge ou le stade pubertaire et le taux de 25-OH-D.

25-OH-D	Médiane	(minimum-maximum)	
Hiver	13,4 ng/ml	5,8-47,9	$p=0,002$
Eté	27,6 ng/ml	5-54,1	
Féminin	26,3 ng/ml	9-54,1	$p<0,001$
Masculin	9,6 ng/ml	5-32,8	
Caucasien	26,4 ng/ml	6,8-54,1	$p<0,001$
Non Caucasien	9,5 ng/ml	5-30,8	

Tableau 5 : Paramètres liés au dosage de la 25-OH-D en analyses univariées

III.4. Taux sériques de 25-OH-D et stade SIDA

Les enfants qui étaient au stade Sida présentaient plus fréquemment une insuffisance ou carence en 25-OH-D ($p=0,045$) : parmi les enfants au stade Sida, 45% présentaient une carence en 25-OH-D, 50% une insuffisance alors que seulement 5% avaient des taux normaux de vitamine D (respectivement 18%, 59% et 22% pour les enfants qui n'étaient pas au stade SIDA). Cette différence était significative.



Graphique 1 : Pourcentage d'enfants ou adolescents au stade Sida et non Sida présentant une carence, une insuffisance ou un taux normal de 25-OH-D.

Ce lien était également retrouvé lorsque que l'on considérait la valeur continue de la 25-OH-D.

En analyse multivariée (modèle linéaire mixte) lorsque les taux de 25-OH-D étaient ajustés sur la saison, le sexe et l'origine ethnique et en tenant compte de la non indépendance des mesures répétées, les enfants et adolescents en stade Sida présentaient des taux de 25-OH-D plus faibles avec un coefficient $\beta = -2,23$. Cependant, cette différence n'était plus significative ($p = 0,480$).

III.5. Taux sériques de 25-OH-D et paramètres immuno-virologiques

Les enfants présentant un déficit immunitaire étaient plus souvent carencés en 25-OH-D : 57% vs 23% pour les enfants ne présentant pas un déficit immunitaire, cependant, ils étaient moins souvent insuffisants en 25-OH-D (60% vs 29%). Ces différences n'étaient pas significatives ($p=0,114$). Les résultats des analyses multivariées (modèle linéaire mixte), étaient cohérents avec ceux des analyses univariées. Après ajustement sur la saison, le sexe et l'origine ethnique caucasienne ou non, le déficit immunitaire avait un effet non significatif sur la 25-OH-D ($\beta=2,05$; $p=0,652$). Les analyses univariées et multivariées n'ont pas mis en évidence de lien entre le déficit immunitaire et le taux de vitamine D.

Il n'y avait pas de différence significative du taux de 25-OH-D selon que la charge virale était indétectable ou non.

III.6. Taux sériques de 25-OH-D, paramètres du métabolisme phosphocalcique et traitement par INTI

III.6.1. Taux sériques de 25-OH-D et traitement par INTI

Les enfants traités par INTI étaient carencés en 25-OH-D dans 30,9% des cas contre 7,1% pour les enfants qui n'étaient pas traités par INTI et présentaient une insuffisance en 25-OH-D dans 53% des cas contre 71%. Ces différences n'étaient pas significatives. La médiane du taux de 25-OH-D était de 17,5 ng/ml (interquartiles à 9,1 et 27,4 ng/ml) dans le groupe traité par INTI contre 26,2 ng/ml (interquartiles à 13,2 et 28,4 ng/ml) dans le groupe non traité par INTI avec $p = 0,143$. Les résultats du modèle multivarié (modèle linéaire mixte) étaient concordants avec ceux de l'analyse univariée. Le traitement par INTI avaient un effet non significatif sur le taux de 25-OH-D ($\beta=1,09$, $p=0,477$) après ajustement sur le sexe, la saison et l'origine ethnique. Ainsi, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le taux de 25-OH-D et le traitement par INTI, ni en analyses univariées, ni en analyses multivariées.

Il n'y avait pas de différence significative des taux de 25-OH-D dans le groupe traité par 3TC ou FTC.

Médiane du taux de 25-OH-D (interquartiles)		
INTI	17,5 ng/ml (9,1 - 27,4)	p=0,253
3TC	19,6 ng/ml (9,9 - 27,9)	
FTC	15,0 ng/ml (8,2 – 25,2)	

Tableau 6 : Médiane des taux de 25-OH-D dans les groupes 3TC vs FTC. Absence de différence significative.

III.6.2. Calcémie corrigée, PAL, PTH et traitement par INTI

Les enfants et adolescents traités par INTI présentaient des calcémies corrigées significativement plus élevées que ceux qui ne prenaient pas ce type de traitement. La moyenne de la calcémie corrigée était de 2,22 mmol/l (écart-type à 0,14) dans le groupe non traité par INTI et de 2,37 mmol/l (écart-type à 0,10) dans le groupe qui prenait ce type de traitement antirétroviral ($p<0,001$).

Le dosage de la PTH était significativement plus bas dans le groupe traité par INTI. La moyenne des taux de PTH était de 79,8 +/- 50,3 ng/ml (écart-types à 20,3 et 51,9 ng/ml) dans le groupe traité par INTI contre 38,1 +/- 16,4 ng/ml dans le groupe non traité par INTI ($p=0,02$).

Il n'y avait pas de différence significative des taux de PAL chez les patients recevant ou non un traitement par INTI.

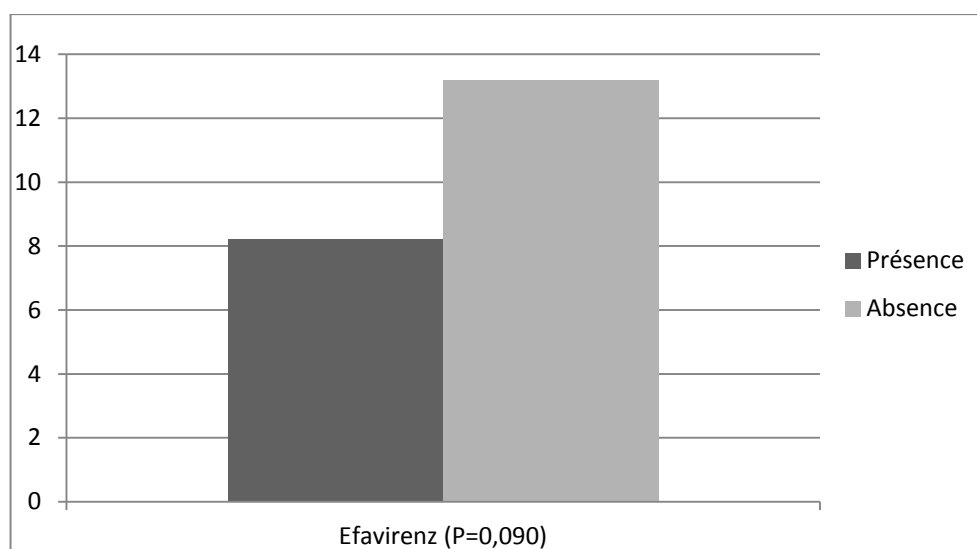
	INTI	Moyenne ou médiane	Ecart-type ou interquartiles	
Ca corrigée (mmol/l)	Oui	2,37	0,10	$p<0,001$
	Non	2,22	0,14	
PTH (ng/ml)	Oui	38,1	16,4	$p=0,02$
	Non	79,8	50,3	
PAL (ui/l)	Oui	176	(135-216)	$p=0,15$
	Non	116	(111-203)	

Tableau 7 : Paramètres du métabolisme phosphocalcique dans les groupes d'enfants et adolescents traités ou non par INTI

III.7. Taux sériques de 25-OH-D, paramètres du métabolisme phosphocalcique et traitement par Efavirenz (INNTI)

III.7.1. Taux sériques de 25-OH-D et traitement par Efavirenz (INNTI)

Les enfants traités par Efavirenz étaient plus souvent carencés en 25-OH-D (37,1% vs 14,7%). Cette différence n'était pas significative. La médiane du taux de 25-OH-D était de 13,2 ng/ml (interquartiles à 8,2 et 27,8 ng/ml) dans le groupe traité par Efavirenz contre 21,1 ng/ml (interquartile à 13,2 et 27,9 ng/ml) dans le groupe non traité par Efavirenz, $p=0,09$ (cf graphique 2). Les résultats des analyses multivariées (modèle linéaire mixte) retrouvaient le même effet non significatif de l'Efavirenz sur le taux de 25-OH-D. Un traitement par Efavirenz était associé à une diminution non significative du taux de 25-OH-D ($\beta=-1,76$, $p=0,519$).



Graphique 2 : Médiane du taux de 25-OH-D, dans les groupes avec et sans Efavirenz

III.7.2. Calcémie corrigée, PAL, PTH et Efavirenz

Il n'existait pas de différence significative des dosages de la calcémie corrigée et de la PTH dans les groupes traités par Efavirenz ou non.

Les taux de PAL étaient significativement plus élevés chez les enfants et adolescents traités par Efavirenz. La médiane des taux de PAL était de 184 UI/l (interquartiles à 130 et 340 UI/l) dans le groupe traité par Efavirenz et 147,5 UI/l (interquartiles à 116,5 et 187,5 UI/l) dans le groupe de patients non traités par Efavirenz.

	Efavirenz	Moyenne ou médiane	Ecarts-type ou quartiles	
Ca corrigée (mmol/l)	Oui	2,35	0,09	p=0,351
	Non	2,32	0,15	
PTH (ng/ml)	Oui	45,9	(27,1-99,4)	p=0,799
	Non	43,7	(26-57,4)	
PAL (UI/l)	Oui	184	(130-340)	p=0,035
	Non	147,5	(116,5-187,5)	

Tableau 8 : Paramètres du métabolisme phosphocalcique dans les groupes d'enfants et adolescents traités ou non par Efavirenz

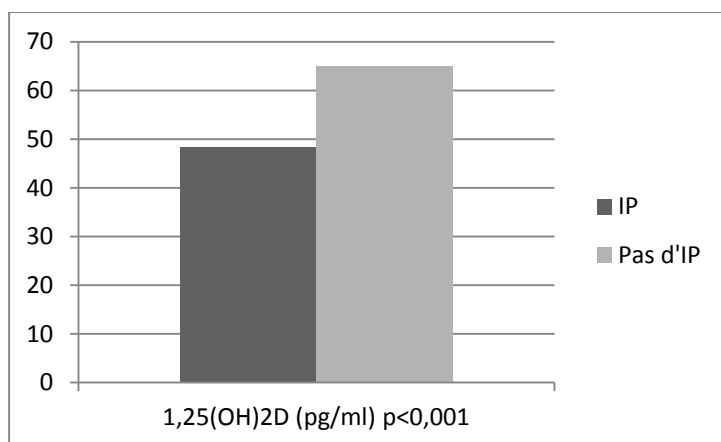
III.8. Taux sériques de 25-OH-D, paramètres du métabolisme phosphocalcique et traitement par IP

III.8.1. Taux sériques de 25-OH-D et traitement par IP

Les enfants traités par IP étaient moins souvent carencés en 25-OH-D que ceux qui n'étaient pas traités par IP (19,4% vs 31,6%), mais ils étaient plus souvent insuffisants en 25-OH-D (71,0% vs 44,7%) et avaient moins souvent des taux normaux en 25-OH-D (9,7% vs 23,7%). Ces différences n'étaient pas significatives ($p=0,082$). La médiane du taux de 25-OH-D était de 16,4 ng/ml (interquartiles à 10,6 et 26,4 ng/ml) dans le groupe traité par IP contre 20,7 ng/ml (interquartiles à 9,0 et 28,9 ng/ml) dans le groupe qui n'était pas traité par IP (graphique 2). Les analyses multivariées (modèle linéaire mixte) étaient concordantes avec ce résultat, elles ne montraient pas de lien entre le taux de 25-OH-D et le traitement par IP ($\beta=-2,45$, $p=0,447$).

III.8.2. Taux sériques de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et traitement par IP

Les enfants et adolescents traités par IP présentaient des taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ significativement plus bas que ceux qui ne prenaient pas ce type de traitement antirétroviral. La médiane du dosage de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ était de 65 pg/ml (interquartiles à 57 et 78 pg/ml) dans le groupe non traité par IP et de 48,5 pg/ml (interquartile à 43,5 et 67,5 pg/ml) dans le groupe qui recevait un IP ($p<0,001$).



Graphique 3 : Diminution significative du taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans le groupe d'enfants et adolescents traités par IP.

III.8.3. Calcémie corrigée, PAL, PTH et IP

Les dosages de calcémies corrigées, PTH et PAL n'étaient pas significativement différents dans les groupes d'enfants et adolescents traités ou non par IP.

	IP	Moyenne ou Médiane	Ecart-type ou quartiles	
Ca corrigée (mmol/l)	Oui	2,36	0,13	p=0,168
	Non	2,32	0,12	
		Médiane	Interquartiles	
PTH (ng/ml)	Oui	54,7	28,1-82,4	p=0,191
	Non	37,8	20,7-45,9	
PAL (UI/l)	Oui	168	120-200	p=0,982
	Non	155,5	120-265	

Tableau 9 : Paramètres du métabolisme phosphocalcique dans les groupes d'enfants et adolescent traité ou non par IP

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

L'insuffisance et la carence en vitamine D étaient des événements fréquents dans notre population d'enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 chronique de transmission materno-fœtale. Une enquête Française multicentrique observationnelle récente réalisée en population générale chez des enfants de moins de six ans retrouvait une prévalence de l'insuffisance en 25-OH-D de 12% et de la carence en 25-OH-D de 2% [41]. La prévalence de la carence en vitamine D est également élevée chez les pré-adolescents et adolescents en France : de 10 à 40% [42]. L'insuffisance et carence en 25-OH-D étaient plus fréquentes dans notre population (63,6% et 22,7% respectivement). Ceci peut être expliqué par un nombre de prélèvements plus important réalisé en hiver, et la fréquence du phénotype non caucasien dans notre population.

Dans notre étude, les enfants et adolescents présentant une infection VIH-1 chronique de transmission materno-fœtale au stade SIDA présentaient des taux de 25-OH-D significativement plus bas que ceux qui n'étaient pas au stade SIDA. Ce lien était retrouvé lors des analyses multivariées bien que sans significativité, ceci était probablement lié au manque de puissance de notre étude. Des taux de 25-OH-D plus bas au stade SIDA de l'infection VIH avaient déjà été décrits en population adulte et Rustein et al. trouvaient ce même lien pour une population mixte d'enfants et de jeunes adultes [43, 36] (cf ANNEXE-Principaux articles de bibliographie). Notre étude confirme ce résultat pour une population exclusivement pédiatrique. Plusieurs études ont montré une augmentation de la morbidité dans la population infectée par le VIH en cas de carence en vitamine D. L'action trophique de la vitamine D ne se limite pas à l'homéostasie phosphocalcique. Celle-ci est une pré-pro-hormone qui possède des actions métaboliques diverses : Elle prévient le risque cardiovasculaire et a une action trophique sur la peau. La vitamine D intervient également dans le système immunitaire. Celle-ci favorise l'immunité innée et inhibe l'immunité acquise. Ainsi, elle prévient les maladies auto-immunes et certaines infections [44]. Ces diverses actions participent sûrement à la diminution de la morbidité dans la population infectée par le VIH non carencée.

Les enfants inclus dans notre étude ne présentaient pas de signes cliniques de rachitisme (déformations osseuses, hypotonie musculaire, trouble du rythme cardiaque ou broncho-pneumopathies à répétition). Ces signes cliniques apparaissent tardivement, au stade 2 et 3 de la classification de Fraser. Nous avons recherché les premiers signes biologiques de rachitisme qui correspondent au stade 1 de la classification de Fraser (cf ANNEXE-classification de Fraser) : hypovitaminose D, hypocalcémie, augmentation des PAL. Nous avons également dosé la PTH, dont l'augmentation correspond au stade 2 de cette classification. L'hypocalcémie était fréquente dans notre étude : 25% des prélèvements montraient des calcémies corrigées basses. De même, 22,2% des dosages de PTH étaient élevés. Il existe donc des signes biologiques de rachitisme stade 1 voire 2 selon Fraser dans notre population d'enfants et adolescents traités par antirétroviraux.

Notre étude n'a pas mis en évidence de modification significative du taux de 25-OH-D selon que les enfants ou adolescents étaient traités par INTI ou non. Les enfants recevant ce traitement, présentaient moins souvent des calcémies basses et des taux de PTH significativement plus bas. Ainsi, les altérations du métabolisme phospho-calcique étaient moins fréquentes dans ce groupe de traitement. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative concernant le statut en 25-OH-D lorsque l'on comparait les groupes traités par 3TC ou FTC, deux INTI fréquemment utilisés dans notre population pédiatrique.

Concernant les enfants et adolescents traités par Efavirenz, nous avons retrouvé une diminution du taux de 25-OH-D en analyse univariées et multivariées, bien que cet effet de l'Efavirenz sur le taux de 25-OH-D ne soit pas significatif. La puissance de notre étude était probablement insuffisante pour mettre en évidence ce phénomène de façon significative dans notre population. Nous avons également mis en évidence une augmentation significative du taux de PAL chez les enfants et adolescents recevant ce traitement. Plusieurs études en population adulte ont également montré une diminution de la 25-OH-D et une augmentation des PAL chez les patients recevant ce traitement [30,31]. L'augmentation significative du taux de PAL dans ce groupe est un argument supplémentaire quant à l'existence d'altérations du métabolisme phosphocalcique chez les patients recevant de l'Efavirenz.

Nous avons mis en évidence une diminution hautement significative du dosage de la 1,25(OH)₂D chez les enfants et adolescents traités par IP. Ceci avait déjà été démontré lors d'études en population d'adultes infectés par le VIH-1 [46]. Il existe une explication physiopathologique à ce phénomène. La bioactivation de la vitamine D nécessite une hydroxylation en 1 α . Cette hydroxylation est réalisée par un complexe enzymatique utilisant le cytochrome P450. Or, les IP, notamment associés au ritonavir (« *boost* ») inhibent le cytochrome P450 [47]. La diminution de la 1,25(OH)₂D sanguine entraîne une diminution de remodelage osseux et une diminution de la densité minérale osseuse. Des études rapportent des cas d'ostéoporose sévère chez les enfants traités par IP. Cependant les IP sont des antirétroviraux puissants dont l'utilisation a changé le pronostic de l'infection par le VIH. Pour les patients présentant une ostéoporose sévère, se pose la question du rapport bénéfice risque de ce traitement. Celle-ci doit se discuter au cas par cas.

Nous n'avons pas réalisé d'ostéodensitométrie osseuse aux enfants de notre étude car cet examen n'est pas sans innocuité. Plusieurs études en population adulte et pédiatrique de patients infectés par le VIH ont déjà montré une prévalence plus importante de l'ostéopénie et ostéoporose dans cette population [27, 28]. La prévalence du nombre de fractures osseuses dans notre population était élevée. Ce résultat est comparable à de ce qui avait été rapporté dans certaines études en population adulte qui retrouvaient une augmentation du risque de fracture osseuse chez les patients infectés par le VIH et carencés en vitamine D [12].

Les moyennes des poids, IMC et taille des enfants de notre étude étaient normaux, cependant, 13% des enfants avaient une taille inférieure à -2DS. Ce résultat était concordant avec le fait que les tailles projetées des enfants étaient inférieures à leurs tailles cibles.

En pédiatrie il existe une recommandation à la supplémentation systématique des enfants jusqu'à 5 ans et des adolescents. D'après une étude multicentrique Française parue en novembre 2012, seulement 66,6% des prescriptions de vitamine D chez les enfants de 0 à 18 mois et 41,5% chez les enfants de 19 mois à 5 ans sont conformes aux recommandations. De plus, lorsque les enfants sont supplémentés, les prescriptions sont inférieures aux recommandations nationales dans 53,4% des cas [41].

Le dosage régulier de la 25-OH-D est recommandé chez les patients à risque de déficit comme les insuffisants rénaux chroniques, les patients ostéoporotiques ou présentant une malabsorption intestinale. Il paraît indispensable de doser la 25-OH-D chez les patients infectés par le VIH. Ceux-ci devraient être considérés comme des enfants à risque de minéralisation osseuse insuffisante et devraient bénéficier d'une supplémentation régulière en vitamine D.

La prévention du rachitisme et de l'ostéoporose repose en premier lieu sur la correction du déficit en vitamine D. Lorsque la concentration sérique en 25-OH-D est inférieure à 30 ng/ml, la correction du déficit se fait en deux phases : une phase de correction du déficit ainsi qu'une phase d'entretien ou le traitement administré à pour but de maintenir la concentration de 25-OH-D supérieure à 30 ng/ml. Ce traitement doit être associé à des règles hygiéno-diététiques, en particulier en pédiatrie, à des apports calciques suffisants. Dans notre étude l'enquête alimentaire révélait que la plupart des enfants présentaient des apports en calcium nettement inférieurs aux apports recommandés pour leur âge. A ces règles s'ajoutent la pratique d'une activité physique régulière et l'exposition régulière mais raisonnable au rayonnement solaire (15 à 30 minutes par jour suffisent) avec une photoprotection nécessaire lors des périodes de fort ensoleillement.

Cependant, plusieurs études interventionnelles récentes (cf ANNEXE-Principaux articles de bibliographie) ont montrés des résultats décevants chez les enfants infectés par le VIH-1 supplémentés systématiquement en vitamine D et/ou en calcium. Ces études ne montraient, ni modification des taux de 1,25(OH)₂D, de PTH, de CD4, ni de modification significative de la densité minérale osseuse après supplémentation en 25-OH-D [37,38,39]. Selon ces études, la supplémentation orale en vitamine D chez les enfants porteurs du VIH-1 est inefficace.

Plusieurs types d'antirétroviraux, notamment les IP inhibent l'action du cytochrome P450, complexe enzymatique responsable de l'hydroxylation en 1 α de la 25-OH-D. On peut penser que l'hydroxylation de la vitamine D en 1 α et donc son activation est altérée par ces molécules antirétrovirales. Ceci pourrait expliquer l'inefficacité de la supplémentation en vitamine D non hydroxylée en 1 α dans cette population.

CONCLUSION

V. CONCLUSION

Il convient de surveiller de façon régulière les paramètres du métabolisme phosphocalcique chez les enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 chronique de transmission materno-fœtale afin de dépister au plus tôt l'hypovitaminose D et avoir une prise en charge spécialisée adaptée. Par ailleurs, les enfants et adolescents porteurs d'une infection VIH-1 devraient être considérés comme à risque de minéralisation osseuse insuffisante et il conviendrait de réaliser des recommandations de supplémentation systématique dans cette population. Compte tenu des résultats récents remettant en doute l'efficacité de la supplémentation en 25-OH-D dans cette population, de nouvelles études interventionnelles sont nécessaires. L'hypothèse d'une correction efficace des effets de la carence en vitamine D par une supplémentation en vitamine D hydroxylée en 1α est à considérer, en particulier pour les enfants qui reçoivent un traitement antirétroviral comprenant un IP.

RESUME

VI. RESUME

INTRODUCTION : Des études réalisées en population adulte rapportent une morbidité plus importante chez les personnes infectées par le VIH présentant une carence en vitamine D. L'infection par le VIH serait un facteur de risque d'ostéopénie. Le métabolisme phosphocalcique est central chez l'enfant en période de croissance. Il nous semble indispensable de connaître le statut vitaminique D et de rechercher des modifications du métabolisme phosphocalcique dans notre population d'enfants infectés par le VIH afin d'avoir l'attitude préventive la plus adaptée.

METHODE : Etude monocentrique prospective au GCS-CHU Lénval Nice du 01/06/2010 au 01/05/2012. Les paramètres auxologiques et les dosages de la calcémie, 25-OH-D et 1,25(OH)₂D, PAL, PTH, calciurie et TRP ont été réalisés de façon trimestrielle lors du suivi de chaque enfant. L'évaluation des apports calciques était réalisée à partir de questionnaires standardisés.

RESULTATS : 69 dosages de 25-OH-D ont été réalisés chez 23 patients âgés de 4,5 à 18,5 ans. 25% des dosages montraient des calcémies basses et 22% un hyperparathyroïdisme. Les enfants au stade SIDA étaient carencés en 25-OH-D dans 55% contre 22% des cas lorsqu'ils n'étaient pas au stade SIDA ($p=0,045$). L'été, le sexe féminin et l'origine caucasienne étaient associés à un meilleur statut vitaminique D. 88,2% des enfants présentaient des apports en calcium inférieurs aux apports recommandés pour l'âge. Les patients traités par Efavirenz présentaient des PAL significativement plus élevées que ceux qui ne prenaient pas ce traitement ($p=0,035$). La 1,25(OH)₂D était significativement plus basse chez les enfants traités par IP ($p<0,001$).

CONCLUSION : Les enfants et adolescents porteur d'une infection par le VIH présentent plus souvent des altérations du métabolisme phospho-calcique. Il convient de doser régulièrement la 25-OH-D dans cette population. De nouvelles études interventionnelles sont nécessaires pour évaluer le bénéfice d'une supplémentation éventuelle en vitamine hydroxylée en 1 α .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VI.1. Le VIH chez l'enfant

- [1] Semaille C. Lot F. *VIH*. Chap 4. Epidémiologie : situation actuelle et tendances. Pays-Bas : Doins editeurs 2011. 839(doin) 978-2-7040-1302-9.
- [2] Organisation mondiale de la santé. *Rapport de situation 2010, vers un accès universel*. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/hiv_universal_access_20100928/fr/index.html
- [3] Moulin A. Monpoux F. Galiba E. et al. Prise en charge des nouveau nés de mère VIH-1 positive : quelles évolutions ces 15 dernières années ?
- [4] Monpoux F. Bongain A. Bérard E. et al. Antirétroviraux et prophylaxie de la transmission maternofoetale du VIH-1. Stratégies actuelles et futures. *Arch. Ped.* 1999;6:556-65.
- [5] Gillet J.Y. Bongain A. Monpoux F. et al. La transmission maternofoetale du VIH. *Arch. Ped.* 1995;2 :169-172.
- [6] Blanche S. *VIH*. Chap. 43. Enfant et infection VIH. Pays-Bas : Doins editeurs 2011. 839(doin) 978-2-7040-1302-9.
- [7] Macassa E. Burgard M. Veber F. et al. Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr.* 2006;165(10):684-7.
- [8] Girard M.P. Katlama C. Pialoux G. *VIH*. Chap 1. Virologie fondamentale de l'infection VIH. Pays-Bas : Doins editeurs 2011. 839(doin) 978-2-7040-1302-9.
- [9] Yeni P. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010*. Chap 8. Procréation et infection par le VIH. La documentation Française 417. 978-2-11-008038-7.
- [10] Fonquernie L. Costagliola D. Girard P.M. *VIH*. chap.43. Classifications, définitions et facteurs prévisionnels de l'infection VIH chez l'adulte. Pays-Bas : Doins editeurs 2011. 839(doin) 978-2-7040-1302-9.
- [11] Yeni P. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010*. Chap 9.

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH. La documentation Française 417. 978-2-11-008038-7.

[12] Katlama C. Pialoux G. Girard P.M. *VIH*. Chap. 27. Traitements antirétroviraux. Pays-Bas : Doins editeurs 2011. 839 (Doin) 978-2-7040-1302-9.

[13] Yeni P. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010*. Chap 11. Pharmacologie des antirétroviraux. La documentation Française 417. 978-2-11-008038-7.

VI.2. Métabolisme phosphocalcique

[14] Baccheta J. Ranchin B. Dubourg L. et al. Vitamin D revisited: A cornerstone of health? *Arch. Ped.* 2010; 17(12):1687-1695.

[15] Garbedian M. *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. Chap 1. Physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant. France : Médecine Sciences Publications. 2^e édition 2011 (Lavoisier) 978-262-257600036-1.

[16] Misra M. Pacaud D. Petryk A. et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122(2):398-417.

[17] Souberbielle J.C. *Vitamine D*. Italie: The Diagnostic Specialist 2010. 146 (SEEd).

[18] Augusto A. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012; 12(2) :179–185.

[19] Urashima M. Segawa T. et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1255-1260.

[20] Adams J.S. Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2):471-478.

[21] Feillet F. Vidailhet M. *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. Chap 11. Les rachitismes carenciels. France : Médecine Sciences Publications. 2^e édition 2011 (Lavoisier) 978-262-257600036-1.

[22] Vidailhet M. Maillet E. Bocquet A. et al. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le comité de nutrition du Comité de nutrition de nutrition de la Société Française de pédiatrie. *Arch ped* 2012 ; 19(3) :227-343.

[23] Holick MF. Resurrection of vitamine D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8):2062-2072.

VI.3. Justification de l'étude

[24] Blanche S. Tricoire J. Infection par le VIH de l'enfant, aspects nord-sud. *Arch. Ped.* 2009; 16(6) : 652-654.

[25] Casanave C. Dupon M. Lavignolle-Aurillac V. et al. Reduce bone mineral density in HIV-infected patients : prevalence and associated factors *AIDS* 2008; 22(3) : 395-402.

[26] Amorosa V. Tebas P. Bone disease and HIV infection. *CID*, 2006; 42(1): 108-114.

[27] Brown TT. Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis, a metaanalytic review. *AIDS* 2006; 20(17): 2165-2174.

[28] Gutierrez F. Masia M. The role of HIV and Antiretroviral Therapy in Bone Disease. *AIDS Rev.* 2011; 13(2): 109-118.

[29] Dao CN. Patel P. Overton E. et al. Low vitamine D among HIV-Infected Adults: Prevalence of and Risk Factors for Low Vitamin D Levels in a Cohort of HIV-infected Adults and Comparison to Prevalence among Adults in the US general Population. *CID* 2011; 52(3):396-405.

[30] Welz T. Childs K. Ibrahim F. et al. Efavirens is associated with severe vitamine D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010; 24(12):1923-1928.

[31] Fox J. Peters B. Prakash M. et al. Improvement in vitamine D deficiency following antiretroviral regime change: Result from the MONET trial. *AIDS*, 2010, 26:11.

[32] Mathew G. Knaus SJ. Acquired Fanconi's Syndrome Associated with Tenofovir Therapy. Case report. *J Gen Intern Med.* 2006; 21(11):C3-C5.

- [33] Purdy JB. Gafni R. Reynolds JC. et al. Decrease bone mineral density with off label use of tenofovir in children and adolescents infected with immunodeficiency virus. *J. Pédiatr* 2008;152(4):582-584.
- [34] Chao D. Rustein R. Steenhoff A. Two cases of hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency in an urban HIV-positive pediatric population. Departement of General Pediatrics, Division of special Immunology, Children's Hospital of Philadelphia. *AIDS* 2003;17(16): 2401-2403.
- [35] Stephensen CB. Marquis GS. Kruzich LA. et al. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection1–3. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1185-1141.
- [36] Rustein R. Downes A. Zemel B. et al. Vitamine D status in children and young adults with perinatally acquired HIV. *Clinical Nutrition* 2011; 30(5): 624-628.
- [37] Arpadi SM. McMahon D. Abrams EJ. et al. Effect of Bimonthly Supplementation With Oral cholecalciferol on Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatrics* 2009;123(1):121-126.
- [38] Kakalia S. Sochett EB. Stephens D. et al. Vitamine D supplementation and CD4 Count in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr* 2011;159(6):951-957.
- [39] Arpadi SM. McMahon D. Abrams EJ. et al. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(3):678-685.
- [40] Viard JP. Infection par le VIH et vitamine D. *La lettre d'infectiologue* 2011; 26(5) :184-186.

VII.4. Discussion

- [41] Duhamel J.F. Zeghoud F. Sempé M. et al. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D₃. *Arch. Ped.* 2004 ;7(2):148-153.
- [42] Mallet E, Gaudelus J. Profilactic prescription of vitamin D in France: National multicenter epidemiological study of 3240 children under 6 years of age. *Arch Ped* 2012;19(12): 1293-1302.

- [43] Vescini F. Cozzi-Lepri A. Borderi M. et al. Prevalence of hypovitaminosis D and factor associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-Infected patients enrolled in a large Italian cohort. *AIDS* 2011 ; 58(2):163-172.
- [44] Rosen C. Adams J. Bikle D. et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012 ; 33(3):456–492.
- [45] Duvivier C. Kolta S. Assoumou L. et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with non nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infective naive patients. *AIDS* 2009; 23(7):817-824.
- [46] Gutierrez F. Masia M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS* 2011;13():109-118.
- [47] Cozzolino M. Vidal M. Arcidiacono M. et al. HIV-protease inhibitor impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003, 17:513-520.

ABREVIATIONS

VIII. ABREVIATIONS

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
OMS	Organisation mondiale de la santé
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
SIDA	Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
DS	Déviati on Standard
IMC	Indice de Masse Corporelle
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
INTI	Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase
25-OH-D	25-OH vitamine D
1,25(OH)₂D	1,25-(OH) ₂ vitamine D
PTH	Parathormone
PAL	Phosphatases alcalines
DFG	Débit de filtration glomérulaire
TRP	Taux de réabsorption du phosphore
CaCR	Récepteur sensible au calcium
DBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>

Antirétroviraux :

INTI

AZT Azidothymidine

3TC Lamivudine

DDI Didanosine

FTC Emtricitabine

D4T Stavudine

ABC Acabavir

INNTI

EFV Efavirenz

NVP Névirapine

ETV Etravirine

IP

RTV Ritonavir

NFV Nelfinavir

ATZ Atazanavir

APV Fosamprénavir

IDV Indinavir

LPV Lopinavir

IVR Saquinavir

DRV Darunavir

TPV Tipranavir

INtTI

TNF Ténofovir

ANNEXES

IX. ANNEXES

IX.1. Classification 1994 de Gravité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant (CDC centers for disease control)

A) Classification clinique

Catégorie N	<i>Asymptomatique</i>
Catégorie A	<i>Symptômes mineurs</i> : lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infections ORL ou bronchiques récurrentes
Catégorie B	<i>Symptômes modérés</i> (liste non limitative) : infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpes buccal récurrent, néphropathie, cardiomyopathie, leïomyosarcome
Catégorie C	<i>Symptômes sévères</i> : infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie.

B) Evaluation du degré de déficit immunitaire, fondé sur le taux de lymphocytes CD4 en fonction de l'âge

		CD4 selon l'âge		
		>12 mois	1-5 ans	6-12 ans
I	Pas de déficit immunitaire			
	Pourcentage (%)	≥ 25	≥ 25	≥ 25
	Valeur absolu (/mm ³)	≥ 500	≥ 1000	≥ 1500
II	Déficit immunitaire modéré			
	Pourcentage (%)	15-24	15-24	15-24
	Valeur absolu (/mm ³)	750-1799	500-999	200-499
III	Déficit immunitaire sévère			
	Pourcentage (%)	< 15	<15	< 15
	Valeur absolu (/mm ³)	< 750	< 500	< 200

IX.2. Classification de Fraser. Sévérité du rachitisme carentiel.

	Calcémie	Phosphatémie	Calciurie	Phosphaturie	PAL	PTH	25(OH)D	Lésions osseuses	Densité minérale osseuse
Stade 1	↓	Normal	↓	Normal	↑	Normale	↓	+/-	↓
Stade 2	Normal	↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑	↓↓↓	++	↓↓↓
Stade 3	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓↓	+++	↓↓↓↓

IX.3. Fiche d'éligibilité pour l'inclusion

COMMUNE

NOM : PRENOM :
DATE DE NAISSANCE : / /

Critère d'éligibilité

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| • Infection VIH-1 | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • SUIVI CHU-NICE POSSIBLE | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • AGE SUPERIEUR A 4 ANS | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • AGE INFERIEUR OU EGAL A 18 ANS | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • ESPERANCE DE VIE > 6 MOIS | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • SCORE DE LANSKY > 70 | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • INFORMATION PARENTALE | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • Absence de pathologie intercurrente | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • Non opposition à la participation à l'étude | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • Absence de grossesse en cours | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • Absence de malabsorption intestinale | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • Absence de maladie de Lobstein | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |
| • Absence de pathologie constitutionnelle du métabolisme phosphocalcique | OUI <input type="checkbox"/> | NON <input type="checkbox"/> |

Si toutes les cases <OUI> sont cochées, le patients est éligible et inclus

Fiche à conserver dans le dossier du patient (pochette dédiée)

IX. 4. Score de Lansky

Lansky Performance Status Scale For Children

Score (%)	Performance
100	fully active, normal
90	minor restrictions in physically strenuous activity
80	active, but tires more quickly
70	both greater restriction of, and less time spent in, active play
60	up and around, but minimal active play, keeps busy with quieter activities
50	gets dressed, but lies around much of the day, no active play, able to participate in all quiet play and activities
40	mostly in bed; participates in quiet activities
30	in bed; needs assistance even for quiet play
20	often sleeping, play entirely limited to very passive activities
10	no play; does not get out of bed
0	unresponsive

Attention: critères d'exclusion

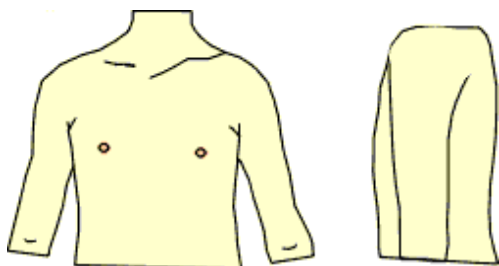
IX.5. Classification de Tanner

The Five Stages of Female Breast and Pubic Hair Development

Breast and pubic hair development should be staged separately

Stage

1



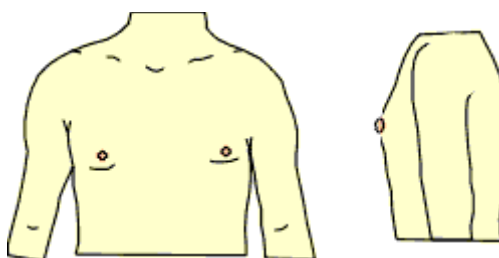
Female Breast

Breasts during childhood. The breasts are flat and show no signs of development.

Pubic Hair

None

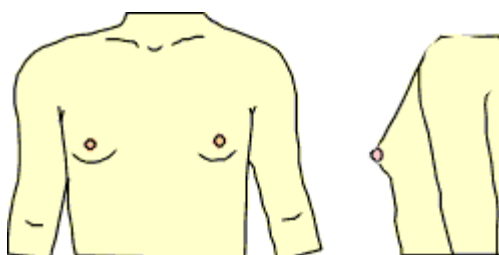
2



Breast bud stage. Milk ducts and fat tissue forms a small mound.

Sparse, lightly pigmented, straight, medial border of labia.

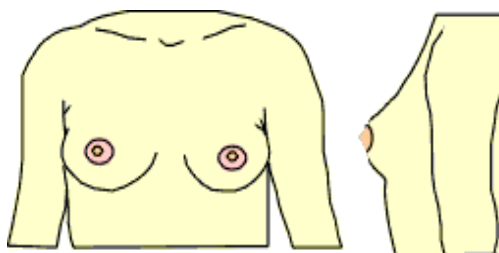
3



Breasts continue to grow. Breasts become rounder and fuller.

Darker, beginning to curl, increased amount.

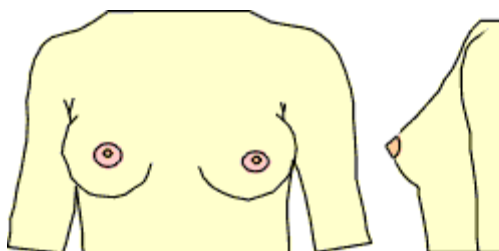
4



Nipple and areola form separate small mound. Not all girls go through this stage. Some skip stage 4 and go directly to stage 5.

Coarse, curly, abundant but amount less than in adult.

5



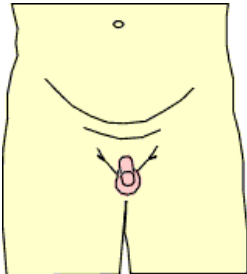
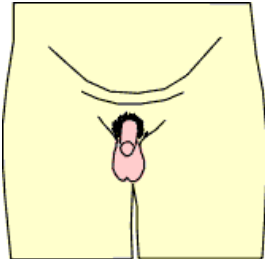
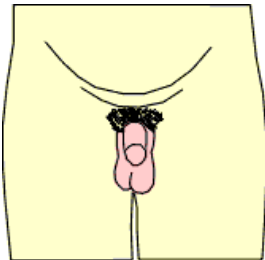
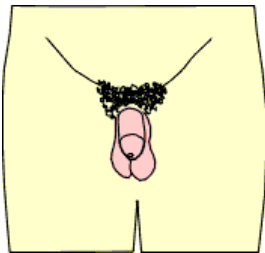
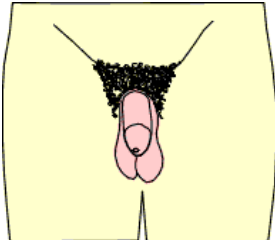
Breast growth enters final stage. Adult breast is full and round shaped.

Adult feminine triangle, spread to medial surface of thighs

Copyright© 1998,1999 VirtualKid All Rights Reserved.

The Five Stages of Male Genitalia and Pubic Hair Development

Genitalia and Pubic hair should be staged separately

<u>Stage</u>	<u>Male Genitalia</u>	<u>Pubic Hair</u>
1	 <p>Penis and testicles of a child. Testicles between 1 and 3 milliliters in volume.</p>	No pubic hair.
2	 <p>First signs for penis and testicle growth, Testicles become larger. Testicles between 4 and 6 millilitres in volume.</p>	Pubic hair beginning to grow: appears sparse and downy straight.
3	 <p>Penis continues to grow getting wider and longer. Testicles continue to grow larger. Testicles between 7 and 16 millilitres in volume.</p>	Pubic hair appears curlier and coarser with increased pigmentation.
4	 <p>Penis continues to grow getting wider and longer. Testicles continue to grow larger. Penis gland or head is more developed. Testicles between 12 and 24 milliliters in volume. Testicles are about 1 1/2 inches long.</p>	Pubic hair becomes adult type, but less.
5	 <p>Penis growth enters final stage. Average erect penis length 6 1/4 inches. 90% are 5 - 7 inches. Glans penis or head is fully developed. Testicles 16 - 27 millilitres in volume. Testicles are about 1-3/4 inches.</p>	Pubic hair is thick spreading to medial thighs.

IX.6. Evaluation des apports calciques quotidiens

Fardellone P., Sebert J. L. and al.

<p>1. <u>Buvez vous du lait tous les jours ?</u></p> <p><i>Si oui</i>, Nombre de verres : Nombre de tasses : Nombre de bols : <i>Si non</i>, combien en buvez vous par semaine ? Nombre de verres : Nombre de tasses : Nombre de bols :</p> <p>2. <u>Mangez-vous des yaourts et des crèmes dessert ?</u></p> <p><i>Si oui</i>, combien par semaine ?</p> <p>3. <u>Mangez vous du fromage blanc ?</u></p> <p>Combien de pots de 100g par semaine ? Combien de pots de 500g par semaine ? Combien de pots de 1kg par semaine ?</p> <p>4. <u>Mangez vous des petits suisses ?</u></p> <p>Combien de petit modèle par semaine ? Combien de grand modèle par semaine ?</p> <p>5. <u>Mangez vous du gruyère, edam, gouda ou un autre fromage à pâte cuite ?</u></p> <p>Combien de fois par semaine ? Vos portions sont-elles : petites moyennes grosses</p> <p>6. <u>Mangez vous du camembert, du brie, du chèvre, ou un autre fromage à pâte molle ?</u></p> <p>Combien de fois par semaine ? Vos portions sont-elle petites moyennes grosses</p> <p>7. <u>Mangez vous de la viande ou du poisson (jambon, charcuterie compris) tous les jours ?</u></p> <p><i>Si oui</i>, combien de fois par jour ? Vos portions sont-elles : petites moyennes grosses <i>Si non</i>, combien de fois par semaine ? Vos portions sont-elle petites, moyennes, grosses ?</p> <p>8. <u>Combien d'œufs mangez vous en moyenne par semaine ?</u></p> <p>9. <u>Combien de fois mangez vous de pommes de terre (vapeur, à l'eau) par semaine ?</u></p> <p>Vos portions sont-elles : petites moyennes grosses</p> <p>10. <u>Combien de fois mangez vous de frites par semaine ?</u></p> <p>Vos portions sont-elle : petites moyennes grosses</p> <p>11. <u>Combien de fois mangez vous des pâtes ou de la semoule par semaine ?</u></p> <p>Vos portions sont-elles : petites moyennes grosses</p>	<p>1. <u>Combien de fois mangez vous des légumes secs (lentilles, haricots secs, pois chiches,...) par semaine ?</u></p> <p>Vos portions sont-elle : petites moyennes grosses</p> <p>2. <u>Combien de fois mangez vous des légumes verts (potages compris) par semaine ?</u></p> <p>Vos portions sont-elle petites moyennes grosses</p> <p>3. <u>Combien mangez-vous de pain en moyenne par jour ?</u></p> <p>Quantité de ficelle par jour : De baguettes par jour : De biscottes par jour :</p> <p>4. <u>Combien mangez-vous de fruits par semaine ?</u></p> <p>5. <u>Mangez-vous du chocolat au lait dans la semaine ?</u></p> <p>Nombres de barres par semaines : Nombre de tablettes par semaine :</p> <p>6. <u>Mangez-vous du chocolat noir dans la semaine ?</u></p> <p>Nombres de barres par semaines Nombre de tablettes par semaine :</p> <p>7. <u>Combien buvez-vous d'eau du robinet par jour ?</u></p> <p>Nombres de verres par jour : Nombre de litres par jour :</p> <p>8. <u>Buvez-vous de l'eau minérale ?</u></p> <p>Nombres de verres par jour : Nombre de litres par jour : Badoit Contrex Evian Perrier Vichy Vittel Grande Source Vittel Hépar autre</p> <p>9. <u>Buvez-vous chaque jour des jus de fruit ?</u></p> <p>Nombres de verres par jour :</p> <p>10. <u>Avez-vous un antécédent de fracture ?</u></p> <p>11. <u>Portez-vous des vêtements couvrants même l'été ?</u></p> <p>12. <u>Taille de la mère :</u></p> <p>13. <u>Taille du père :</u></p>
--	--

EVALUATION DES APPORTS CALCIQUES

Lait : 1 verre (100ml) = 1 tasse 1 bol = 3 verres	120 mg	Fruit (150g)	25 mg
1 Yaourt (125g) = 1 crème dessert	150 mg	Chocolat :	
Fromage blanc (100g) = 1pot individuel	95 mg	1 barre de chocolat au lait ou blanc (20g)	43mg
Petit Suisse : Petit modèle	28 mg	1 barre de chocolat noir	13 mg
Grand modèle	56 mg	1 tablette de chocolat au lait ou blanc	214 mg
Fromage à pâte cuite (30g)	263 mg	1 tablette de chocolat noir	63 mg
Fromage à pâte molle (30g)	120 mg	Eau du robinet (100 ml) = 1 verre	9 mg
Viande et poisson (120g)	15 mg	Eau minérale, pour un verre (100ml)	
1 œuf	28 mg	Badoit	22 mg
Pommes de terre (200g)	20 mg	Evian	8 mg
Frites (160g)	96 mg	Contrex	46 mg
Pâtes (50g)	10 mg	Perrier	14 mg
Légumes secs (75g)	53 mg	Vichy Saint-Yorre	8 mg
Légumes verts (200g)	94 mg	Vittel Hépar	55 mg
Pain : 1 ficelle	25mg	Vittel Grande source	20 mg
1 baguette	50 mg	Autres boissons :	
1 biscotte	4 mg	1 verre de vin, bière, cidre, jus de fruit	7 mg

Portion moyenne : le poids cru est indiqué entre parenthèse

Petite portion : portion moyenne x 0.5

Grosse portion : portion moyenne x 1.5

IX.7. Apports calciques recommandés en fonction de l'âge

Pour les enfants de 4 à 6 ans : 700 mg/

Pour les enfants de 7 à 9 ans : 900 mg/j

Pour les adolescents de 10 à 18 ans : 1200 mg/j

IX.8. Bilan biologique – CISH Pédiatrique

Protocole Bilan Phospho-Calciq

Eva BARA, Fabrice Monpoux, Anne Deville

NOM DE L'ENFANT: **DATE DU BILAN:** / / 200...

Poids : Kg Taille :cm

- ☐ NFS PLAQUETTES RETICULOCYTES VS
- ☐ PROFIL PEDIATRIQUE
 - + PHOSPHATASES ALCALINES ☐,
 - + Cholestérol, Triglycérides, HDL cholesterol, LDL cholesterol
- ☐ 25 OH-Vitamine D3
- ☐ 1-25 diOH-Vitamine D3
- ☐ PTH
- ☐ TYPAGE LYMPHOCYTAIRE
CD3,CD4,CD8, CD19, NK
- ☐ PCR-RNA VIH (Charge virale)

- ☐ Proteinurie sur une miction
- ☐ Phosphaturie sur une miction
- ☐ Calciurie sur une miction

IX.9. Formules pédiatriques

Taille cible pour les filles : (taille du père (cm) + taille de la mère (cm)) /2 -7,5

Taille cible pour les garçon : (taille du père (cm) + taille de la mère (cm)) /2 +7,5

Formule pédiatrique pour calcul de la calcémie corrigée :

Calcémie corrigée = Calcium total (mmol/l) – 0,0172xprotidémie(g/l) + 1.26

Formule de Schwartz pour le calcul du débit de filtration glomérulaire :

Débit de filtration glomérulaire = (k x taille(cm))/ Créatinémie(μmol/l)

k = 49 pour les filles quelque soit l'âge et les garçons âgés de 12 ans ou moins

k = 62 pour les garçons de 13 ans ou plus

Calcul du taux de réabsorption du phosphore :

TRP = 1- (phosphaturie (mmol/l) x créatinémie(mmol/l)) / (phosphatémie(mmol/l) x créatinurie(mmol/l))

IX.10. Principaux articles de bibliographie

Article	Lieu et date de l'étude	Objectif	Echantillon, Schéma d'étude	Paramètres mesurés	Résultats
Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection1-3 Charles B Stephensen	15 sites américains Janvier à octobre 2000	Déterminer si l'infection par le VIH chez des adolescents et jeunes adultes est associée avec le déficit en vitamine D.	-Age 14-23 ans - <u>2 groupes</u> : <ul style="list-style-type: none">• 238 adolescents et jeunes adultes infectés par le VIH.• Un groupe contrôle avec 121 personnes non infectées, appariée pour le sexe, l'origine ethnique et la saison à laquelle le bilan sanguin est fait.	-25-OH- D - apports alimentaires en vitamine D	- Pas de différence significative pour le taux plasmatique de 25-OH-D dans le groupe infectés par le VIH et non infectés. - La prévalence de l'insuffisance en vitamine D (<37,5 nmol/l) était de 87%
Effect of Bimonthly Supplementation With Oral cholecalciferol on Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in HIV-Infected Children and Adolescents Stephen M. Arpadi.	Quatre hôpitaux New York 2004-2005		- 53 patients de 6 à 16 ans. - infectés par le VIH en période périnatale. - <u>2 groupes</u> : <ul style="list-style-type: none">• un groupe sous placebo• un groupe sous traitement per os : 100 000 UI de 25-OH-D, 2 fois par mois + 1 g de calcium par jour - Randomisé sur la charge virale le sexe, l'âge, lieux de suivi. - Double aveugle.	- <u>Une fois par mois</u> : - 25-OH-D - Calcémie corrigée par l'albumine. - Rapport Calciurie/ Créatinurie - Taux de CD4 et charge virale	- Calcémies normales - 1 cas d'hypercalcémie chez un enfant recevant un placebo. - Taux de 25-OH-D plus élevé dans le groupe recevant de la vitamine D et du Calcium - Après 1 an de traitement, 2 enfants (6.7%) dans le groupe traité avaient un taux de 25-OH- D <20 ng/ml. 14 enfants (50 %) dans le groupe placebo. - Après 1 an de traitement, 3 enfants (11.1%) avaient un taux de 25-OH-D < 30 ng/ml dans le groupe traité contre 12 enfants (44.4%) dans le groupe placebo. - Bonne tolérance du traitement.

Vitamine D status in children and young adults with perinatally acquired HIV. Richard Rustein	An urban subspecialty clinic in Philadelphia Avril 2000 à mars 2007	Comparer le taux de vitamine D chez des enfants et jeunes adultes infectés par le VIH en période périnatale par rapport à une population contrôle.	<p>- 81 enfants et jeunes adultes Age 5-23 ans, 84% sous ARV</p> <p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> cas : 81 enfants et jeunes adultes contrôles : 372 sujets qui ont le même lieu de vie. <p><i>Groupes non appareillés sur l'origine ethnique (83vs37% de population noire), le BMI... rattrapé par régression logistique</i></p> <p><i>Population mixte enfants/adultes</i></p>	<p>- Age, sexe, origine ethnique, taille, poids, IMC, stade pubertaire.</p> <p>- classification CDC, traitement antirétroviral.</p> <p>- taux de CD4, PCR ARN viral</p> <p>- calcémie</p> <p><i>1,25 OH vit D non dosé</i></p>	<p>- Déficit en 25-OH-D significativement plus fréquent dans le groupe infecté par le VIH. 36% vs 15 % dans le groupe contrôle (< 11ng/ml)</p> <p>- Nombre d'insuffisance (<30 ng/ml) comparable dans les deux groupes.</p> <p>- Après régression logistique nette atténuation (<i>disparition?selon tableau 5</i>) de la différence entre les 2 groupes.</p> <p>- Déficit en 25-OH-D associé à un taux de CD4 plus bas et à un stade avancé de la classification CDC.</p> <p>- Pas d'association entre le déficit en 25-OH-D et HAART, IP, Stavudine ou Tenofovir.</p>
Vitamine D supplementation and CD4 Count in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Spenta Kakalia	Janvier à octobre 2009	Evaluer l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur le taux de CD4 chez des enfants infectés par le VIH	<p>- 53 patients randomisés</p> <p>- Age 3- 18 ans, 48 (91%) infectés en périnatal, 42 (79%) traités par antirétroviraux</p> <p>- <u>3 groupes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe 1 : Pas de supplémentation Groupe 2 : 5600 UI/semaine Groupe 3 : 11 200 UI/semaine. <p><i>Pas de double aveugle 5 enfants non infectés en périnatal</i></p>	<p>A l'inclusion et après 6 mois :</p> <p>- Charge virale, taux de CD4 (absolu et pourcentage),</p> <p>- 25-OH-D, 1,25(OH)₂ D, PTH, calciurie, PAL.</p> <p>- Evaluation des apports vitamino-calciques.</p>	<p>- 85% des enfants ont un déficit en vitamine D à l'inclusion (25-OH-D < 75 nmol/l)</p> <p>- Le taux de 25-OH-D est augmenté de façon significative après 6 mois de traitement par vitamine D. Cette augmentation est dose dépendante, plus importante dans le groupe 3.</p> <p>- Pas de modification du taux de CD4 ni de son pourcentage dans les 3 groupes.</p> <p>- Pas de modification significative des taux de 1,25(OH)₂D, PTH.</p>

Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: a randomized clinical trial Arpadi SM		Evaluer l'impact d'une supplémentation vitamino-calcique sur la densité minérale osseuse chez des enfants infectés par le VIH	<p>- 59 enfants de 6 à 16 ans, infectés en périnatal, randomisés sur l'âge, le sexe et les apports alimentaires de calcium et vitamine D, le taux sérique de 25-OH-D et paramètres de l'ostéodensitométrie à l'inclusion</p> <p>- <u>2 groupes</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supplémentation vitamino-calcique : 100 000 UI tous les 2 mois + calcium 1g/jour pendant 2 ans • Double placebo 	Densité minérale osseuse, totale et rachidienne à l'inclusion et après 2 ans de supplémentation	<p>-Augmentation des taux sériques de 25-OH-D dans le groupe supplémentation en vitamine D et calcium. Pas d'augmentation des taux sériques de 25-OH-D dans le groupe placebo.</p> <p>-Pas de modification significative des paramètres de l'ostéodensitométrie dans le groupe supplémentation vs placebo.</p>
--	--	---	---	---	--

SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.